

Erektile Dysfunktion bei schwerer obstruktiver Schlaf-Apnoe: Einfluss der CPAP-Therapie

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Magnus, Till Jonas

aus Gießen

Gießen 2018

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II (Direktor : Prof. Dr. med. W. Seeger)
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. R. Schulz

Gutachter: Prof. Dr. med. F. Wagenlehner

Tag der Disputation: 29.11.2018

Meinen Eltern Dr. med. Joachim Magnus und Angela Magnus
in Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Obstruktive Schlafapnoe..... | 1 |
| 1.1.1 | CPAP-Therapie und Compliance | 5 |
| 1.1.2 | Weitere Therapiemöglichkeiten | 7 |
| 1.2 | Erektile Dysfunktion..... | 9 |
| 1.3 | Obstruktive Schlafapnoe und Erektile Dysfunktion | 12 |
| 1.4 | Zielsetzung der Studie und Fragestellung | 16 |
| 2 | Patienten und Methoden..... | 17 |
| 2.1 | Studiendesign und Patientenkollektiv | 17 |
| 2.1.1 | Einschlusskriterien | 18 |
| 2.1.2 | Ausschlusskriterien | 18 |
| 2.2 | Methodik und Assessment..... | 19 |
| 2.2.1 | Studienablauf..... | 19 |
| 2.2.2 | Messmethodik und Polysomnographie (PSG) | 21 |
| 2.2.3 | Case Report Form..... | 23 |
| 2.2.4 | IIEF – 5 Fragebogen zur erektilen Funktion | 25 |
| 2.2.5 | ESS – Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit | 26 |
| 2.2.6 | Psychologisches Assessment..... | 27 |
| 2.2.7 | WHO-5 - Fragebogen zur Lebensqualität | 27 |
| 2.2.8 | Major (ICD - 10) Depression Inventory – MDI..... | 28 |
| 2.3 | Statistische Analyse..... | 29 |
| 3 | Ergebnisse | 30 |
| 3.1 | Charakteristika der untersuchten Studienteilnehmer | 30 |
| 3.1.1 | Anthropometrische Daten | 30 |
| 3.1.2 | Schlafmedizinische Parameter | 31 |

| | | |
|-------|---|----|
| 3.1.3 | Komorbiditäten..... | 32 |
| 3.1.4 | Charakteristika der Drop-Out-Patienten..... | 33 |
| 3.2 | Fragebögen - Ausgangswerte | 34 |
| 3.2.1 | Legende zur Beschreibung der nachfolgenden Grafiken | 34 |
| 3.2.2 | Erektile Dysfunktion | 35 |
| 3.2.3 | Tagesschläfrigkeit | 36 |
| 3.2.4 | Lebensqualität | 37 |
| 3.2.5 | Depression..... | 38 |
| 3.3 | Vergleiche von Patienten mit und ohne erektile Dysfunktion..... | 39 |
| 3.4 | Effekte der CPAP-Therapie..... | 40 |
| 3.4.1 | Follow-up und Compliance | 40 |
| 3.4.2 | Einfluss auf OSA..... | 41 |
| 3.4.3 | Einfluss auf ED | 42 |
| 3.4.4 | Einfluss auf Tagesschläfrigkeit und Lebensqualität..... | 44 |
| 3.4.5 | Einfluss auf Depression..... | 45 |
| 4 | Diskussion | 46 |
| 4.1 | Eigene Ergebnisse..... | 46 |
| 4.2 | Ergebnisse im Kontext anderer Studien | 49 |
| 4.3 | Testtheoretische Grundlagen der eingesetzten Fragebögen | 51 |
| 4.3.1 | IIEF- 5 | 51 |
| 4.3.2 | CRF | 52 |
| 4.3.3 | ESS..... | 52 |
| 4.3.4 | WHO-5 | 52 |
| 4.3.5 | MDI..... | 52 |
| 4.4 | Limitationen der Studie | 53 |
| 4.5 | Fazit | 55 |
| 5 | Literaturverzeichnis..... | 56 |

| | | |
|--------|---|----|
| 6 | Zusammenfassung | 65 |
| 7 | Summary | 66 |
| 8 | Abkürzungsverzeichnis | 67 |
| 9 | Abbildungsverzeichnis | 70 |
| 10 | Tabellenverzeichnis..... | 71 |
| 11 | Anhang | 72 |
| 11.1 | Fragebögen | 72 |
| 11.1.1 | International Index of Erectile Function (IIEF-5) | 73 |
| 11.1.2 | WHO-5 Fragebogen zum Wohlbefinden | 74 |
| 11.1.3 | Epworth Sleepiness Scale (ESS) | 75 |
| 11.1.4 | Major Depression Inventory (MDI) | 77 |
| 11.2 | Case-Report-Form (CRF) | 79 |
| 11.3 | Studienaufklärung | 85 |
| 11.4 | Publikation | 93 |
| 11.5 | Ehrenwörtliche Erklärung | 94 |
| 11.6 | Danksagung..... | 95 |

1 Einleitung

1.1 Obstruktive Schlafapnoe

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) hat mit 1 – 5% bei erwachsenen Männer und mit bis zu 2% bei erwachsenen Frauen eine hohe Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung, ist aber als ein Krankheitsbild mit potentiell zahlreichen klinischen Komplikationen immer noch stark unterdiagnostiziert. Die Prävalenz in einer Gesellschaft wird von der Populationsstruktur beeinflusst, und steigt vor allem mit zunehmender Adipositas, weshalb die Erkrankung auch häufiger in den USA und Australien als z.B. in Großbritannien zu finden ist (Davies, Stradling 1996; Young et al. 2002). Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS), erstmalig 1976 beschrieben, definiert sich über repetitive Okklusionen der oberen Atemwege, welche zur Reduzierung der Atmung (Hypopnoen mit Verringerung des Atemflusses auf mindestens 50%) oder gar zum temporären Atemstillstand (Apnoen mit Verringerung des Atemflusses auf mindestens 90%) führen können (Guilleminault et al. 1976; Lavie 1983). Daraus resultieren eine generell gesteigerte Sympathikusaktivität und rezidivierende, intermittierende nächtliche Hypoxämien, die vor allem am Ende einer Apnoephase auftreten (Horner et al. 1995; Katragadda et al. 1997). Klinisch manifestieren sich diese Veränderungen z.B. durch nächtliches Erwachen, lautes Schnarchen und Atemaussetzer, welche letzten Endes eine gestörte und veränderte Schlafarchitektur mit erhöhter Tagesschläfrigkeit und Einschlafneigung verursachen können (Becker et al. 2009).

Die obstruktive Schlafapnoe kann prinzipiell in jedem Alter auftreten, weshalb man eine kindliche und eine adulte Form voneinander unterscheidet, verzeichnet jedoch eine steigende Prävalenz mit höherem Lebensalter sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Das relative Risiko steigt um den Faktor 2.2 je 10 Lebensjahre und erreicht bei Männern über dem 65. Lebensjahr ihr Maximum (Stradling 1995; Durán et al. 2001).

Genauer handelt es sich bei der obstruktiven Schlafapnoe um wiederkehrende partielle oder totale Verlegungen der oberen Atemwege, des Oro- oder des Hypopharynx, woraus eine verminderte (Hyponoe) oder ausbleibende (Apnoe) Atemarbeit resultiert. Hält diese Atempause länger als 10 Sekunden an, spricht man von einer Apnoe (**Abbildung 1**). Darauf folgen häufig vorübergehende Desaturationen, die durch zentrale Weckreaktionen, den sogenannten Arousals, limitiert werden. Dies wird durch eine Tonussteigerung der Rachenmuskulatur bewirkt, welche die oberen Atemwege wiedereröffnet. Jene Weckreaktionen laufen meistens unbemerkt ab, sind aber im EEG nachzuweisen und treten besonders häufig in REM-Schlaf-Phasen auf (Peter et al. 1995; Sanner et al. 2004).

Hierbei wirkt sich die Verringerung von REM-Schlaf-Anteilen und Tiefschlafphasen durch die Unterbrechungen negativ auf die Erholungsfunktion des Schlafes aus, was sich letztlich in einer verminderten Lebensqualität und einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko durch die entstandene Schlaffragmentierung widerspiegeln kann (He et al. 1988; Goncalves et al. 2007; George 2007). Als Hauptsymptome zeigen sich unrhhythmisches Schnarchen, episodische Dyspnoe, Asphyxie, Tagesschläfrigkeit und mögliche intellektuelle Einbußen im Sinne eines Leistungsknicks (Guilleminault et al. 1976; Ferini-Strambi et al. 2003; Tsara et al. 2009; Verse et al. 2011).

Häufig fühlen sich Patienten im Prodromalstadium der Erkrankung noch relativ gesund, was hinderlich für die eigene Krankheitseinsicht und die Compliance in Bezug auf therapeutisches Vorgehen sein kann. Sie begründen Symptome beispielsweise mit Wetterumschlag, neu aufgetretenen privaten oder beruflichen Problemen, Stress, oder anderen naheliegenden Faktoren. Erst wenn ein individueller Leidensdruck für die Patienten besteht bzw. entsteht, der nicht selten sozialer Natur ist, steigt die Bereitwilligkeit für Diagnostik, Intervention und Therapie. Sei es durch den Partner, der vom lauten Schnarchen gestört ist und sich Sorgen um den Gesundheitszustand macht, durch das Einschlafen in unpassenden Alltagssituationen, durch Jobgefährdung, oder wegen eventuellem Verlust der Fahrerlaubnis bei fortbestehender Symptomatik. Neben den bereits beschriebenen Problemen wie z.B. dem gesteigerten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko oder der intellektuellen Einschränkung, können Bluthochdruck, KHK, linksventrikuläre Hypertrophie, pulmonale Hypertonie und ein erhöhtes Schlaganfallrisiko als Folgeerkrankungen hinzukommen (Moore et al. 1996; Bady et al. 2000; Arzt et al. 2005; Schulz et al. 2006).

Am Anfang der Stufendiagnostik für schlafbezogene Atmungsstörungen steht die standardisierte Anamnese. Diese sollte Tagesschläfrigkeit, nächtliche Atemstillstände, Schnarchen, und Risikofaktoren wie Adipositas, ein fortgeschrittenes Lebensalter und Bluthochdruck erfragen. Die Adipositas ist hier zugleich wichtigster, und am meisten verbreiteter Risikofaktor für OSA (Schulz et al. 2008). Häufig können fremdanamnestische Informationen von Lebenspartnern oder Ehepartnern sehr hilfreich sein. Denn nicht selten sind jene die Ersten, welchen die Symptomatik zu einem Zeitpunkt auffällt, zu dem die Betroffenen selbst noch keinerlei Einschränkung in Schlafqualität oder Alltag wahr zunehmen vermögen.

Im Anschluss an eine klinische Untersuchung hat sich in der Stufendiagnostik die nicht-schlaflaborgebundene Polygraphie (PG) etabliert, die als kardio-respiratorische Screeningmethode ambulant durchgeführt wird. Bei bestätigten Verdacht zieht diese eine stationäre Polysomnographie (PSG) in einem Schlaflabor nach sich.

Bei der obstruktiven Schlafapnoe bleiben thorakale und diaphragmale Atemexkursionen nachweisbar, was unter anderem für die Abgrenzung zu zentralen Schlafapnoesyndromen hilfreich sein kann.

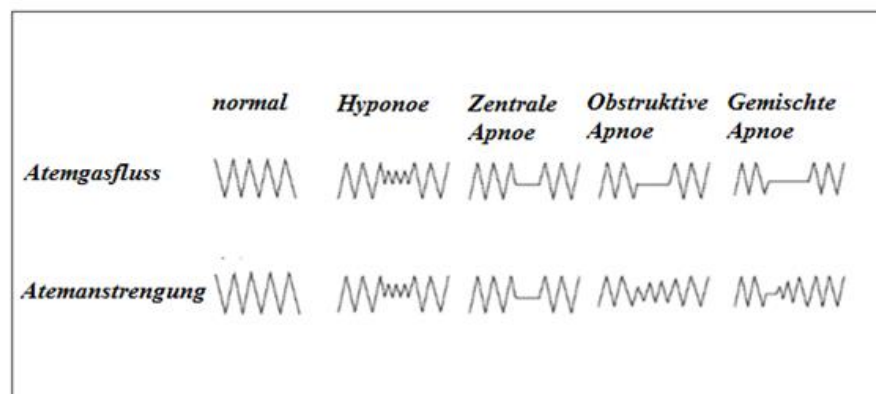


Abb. 1: Atemfluss und Thoraxexkursionen als Ausdruck der Atemanstrengung bei verschiedenen Hypopnoe- und Apnoetypen (leicht geänderte Version von Hader et al. 2004)

Zur Objektivierung des Schweregrades wird der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) herangezogen, der sich aus der Zahl der Apnoen und Hypopnoen pro eine Stunde Schlaf zusammensetzt (Hader et al. 2004; AASM 2007). Alternativ kann an dieser Stelle auch der RDI verwendet werden. Der RDI (Respiratory Disturbance Index) definiert sich über Hypopnoen, Apnoen und RERAs (Respiratory Effort Related Arousals), letztere werden beim AHI nicht beachtet. RERAs sind Ereignisse, die als obstruktive Reduktion des Atemflusses der oberen Atemwege von mindestens 10 Sekunden mit einem allgemein gesteigerten Atemaufwand beschrieben werden, die zu einem Arousal führen, aber nicht die Kriterien für eine Apnoe oder Hypopnoe erfüllen (Tsara et al. 2009).

Neben dem AHI gilt es auch die Tagesschläfrigkeit zu objektivieren bzw. das subjektive Empfinden zu evaluieren, was meist durch Anamnese und einen standardisierten Fragebogen geschieht. Ebenfalls sollten die Sauerstoffsättigungen, explizit die Anzahl der Entsättigungen von mehr als 3% pro Stunde Schlaf, und die Gesamtzeit der Entsättigungen unter 90%, mit einbezogen werden (Hader et al. 2004). Zusammen betrachtet erlauben diese Faktoren die Einteilung der OSA in eine milde, eine moderate und eine schwere Form (**Tabelle 1**).

Als gesichert gilt die Diagnose obstruktive Schlafapnoe, wenn symptomatische Patienten einen AHI von $> 5/h$, oder asymptomatische einen AHI von $> 15/h$ aufweisen (S3-Leitlinie DGSM, 2009)

Tab. 1: Schweregrade der obstruktiven Schlafapnoe (AASM)

| | |
|---------|------------------------------|
| Mild | 5-15 Ereignisse pro Stunde |
| Moderat | 15-30 Ereignisse pro Stunde |
| Schwer | > 30 Ereignisse pro Stunde |

Therapeutisch gibt es konservative, apparative und operative Behandlungsansätze, die bei einem Krankheitsbild mit verschiedenen Pathologien und somit auch Beteiligung vieler medizinischer Fachdisziplinen unter unterschiedlichen Aspekten betrachtet und bewertet werden müssen.

1.1.1 CPAP-Therapie und Compliance

Bei der von Sullivan et al. bereits 1981 entwickelten apparativen Ventilationstherapie handelt es sich um eine nasale, kontinuierliche Überdruckbeatmung (nCPAP = nasal Continuous Positive Airway Pressure), die aufgrund ihrer Wirksamkeit und der hohen Datenqualität, gemessen an evidenzbasierten Kriterien, immer noch als Standardtherapie für die Behandlung der OSA gilt (Sullivan et al. 1981; Ballester et al. 1999; Jenkinson et al. 1999; Giles et al. 2006). Sowohl Patienten mit milder und moderater Ausprägung, als auch jene mit schweren Befunden, profitieren von einer CPAP-Therapie hinsichtlich des allgemeinen Tagesbefindens. Hinzukommend ist eine kardiovaskuläre Risikoreduktion von bis zu 64% bei Patienten mit schweren Befunden zu erreichen, unabhängig von Alter und vorbestehenden kardiovaskulären Komorbiditäten (Buchner et al. 2007). Der Erfolg der Therapie hängt jedoch stark von Compliance und Langzeitakzeptanz des Patienten ab, welche beide von der Qualität der Nachbetreuung, eventueller Nebenwirkungen und anderer Faktoren beeinflusst werden können (McArdle et al. 1999; Janson et al. 2000; Lin et al. 2007).

In Deutschland nutzen 70% der Patienten nach Initiation einer CPAP-Therapie ihr Gerät in mindestens 70% der Nächte für etwa 4 Stunden pro Nacht, was gegenüber anderen Langzeittherapien in Bezug auf die Compliance als überdurchschnittlich hoch einzustufen ist und auch erstrebenswert sein sollte, da es bei einer Unterbrechung der CPAP-Therapie bereits innerhalb weniger Tage zu einem Wiederauftreten der Apnoesymptome kommen kann (Kribbs et al. 1993; Orth et al. 2006).

International betrachtet liegt die Compliance für die Anwendung von nCPAP bei 40 – 60%, wobei 29 – 83% der OSA-Patienten die Therapie weniger als vier Stunden pro Nacht nutzen. Was die durchschnittliche Anwendungszeit pro Nacht betrifft, wurde die Therapie von 70% des untersuchten Kollektivs in den ersten vier Jahren etwa 5,3h pro Nacht verwendet (Weaver, Grunstein 2008).

Weshalb solch abweichende Angaben bezüglich der Compliance bestehen, kann z.B. mit der Erhebung an sich zusammenhängen. Länderspezifische Erhebungen sind abhängig von der jeweiligen Qualität der schlafmedizinischen Versorgung und Kontrollen, internationale Studien benötigen genügend Ressourcen, Kommunikation und vieles mehr. Andererseits beeinflussen auch viele Faktoren die individuelle Compliance der Patienten. Verbessern sich Symptome wie Tagesschläfrigkeit, Blutdruck und Lebensqualität schnell, steigt die Zufriedenheit und somit die Compliance. Weitere Faktoren können das Umfeld, Klaustrophobie, Veränderung von Lebensstil und Lebensführung oder die Rolle des Partners sein (Wild et al. 2004).

Die ersten Erfahrungen mit der Therapie und eventuell auftretender Probleme, auch wenn sie eher banaler Natur sind, scheinen einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Compliance zu nehmen. Verbesserung von Compliance und Patientenzufriedenheit können über intensive Patientenschulungen und engmaschige Nachbetreuung zu Beginn der Therapie erreicht werden. Somit können einfache Probleme wie fehlerhafte Maskenposition und daraus resultierende Druckstellen, Hautreizungen, Leckagen und Geräuschentwicklung zeitnah und einfach behoben werden (Wolkove et al. 2008).

Einteilung der Compliance bei CPAP (Collard et al. 1997)

- Primäre Akzeptanz: Prozentualer Anteil der Patienten, die eine CPAP-Therapie akzeptieren und durchführen wollen
- Sekundäre Akzeptanz: Prozentsatz, die Therapie dauerhaft fortsetzen
- Compliance: Anteil der Patienten, die das CPAP-Gerät tatsächlich nutzen

Bei der Compliance kann noch zwischen einer objektiven, also der tatsächlichen Nutzungszeit, und einer subjektiven, vom Patienten selber angegebenen, unterschieden werden. Im direkten Vergleich wird die eigene subjektive Empfindung meist überschätzt (Rauscher et al. 1993; Delguste, Rodenstein, 2000). Wie hoch genau die Compliancerate pro Nacht für den individuellen Patienten sein muss, um einen entsprechenden Therapieerfolg zu gewährleisten, ist nicht vorhersagbar. Häufig wird eine durchschnittliche CPAP-Nutzung von 5 Stunden, während mindestens 5 Tagen pro Woche, als ausreichende Compliance beschrieben (Orth et al. 1995; Orth et al. 2006; Weaver, Grunstein 2008).

1.1.2 Weitere Therapiemöglichkeiten

Als wichtigste konservative Maßnahme gilt, eine Gewichtsreduktion anzustreben und zu erreichen, wenn Adipositas vorhanden ist (Barvaux et al. 2000; Poirier et al. 2006). Des Weiteren kann eine Konditionierung in Bezug auf die Schlafposition durch sogenannte Rückenlageverhinderungswesten angestrebt werden, da sich die OSA überdurchschnittlich häufig in Rückenlage manifestiert (Jokic et al. 1999; Wenzel et al. 2007). Eine gesunde Schlafhygiene und ein geregelter Schlafrhythmus ergänzen diese Maßnahmen ebenso wie der Verzicht auf Alkohol, Nikotin und Sedativa. Auch Studien über medikamentöse Ansätze wurden durchgeführt, bedürfen jedoch noch weiterführender Untersuchungen, um genauere Aussagen über Wirksamkeit und Anwendungsgebiete treffen zu können (Smith et al. 2006).

Orale Hilfsmittel, wie z.B. Unterkieferprotrusionsschienen, finden meist nur bei milden oder moderaten Formen der OSA Anwendung (Ferguson et al. 1996; Lim et al. 2004; Chan et al. 2007). Bei gravierenderen pathoanatomischen Befunden, oder wenn keine Toleranz bzw. Akzeptanz für eine CPAP-Therapie bestehen, können operative Methoden wie z.B. die Verbesserung der Nasenluftpassage oder invasive Chirurgie an Gaumen, wie z.B. die maxillomandibuläre Umstellungsosteotomie, Tonsillen und Zungengrund zum Einsatz kommen. Beispielsweise zeigt die Tonsillektomie mit Uvulopalatopharyngoplastik nach Ikematsu (TE-UPPP) im Vergleich zu unbehandelten Patientenkollektiven deutliche Verbesserungen bei der Reduktion von respiratorischen Ereignissen, Tagesschläfrigkeit und Schnarchen in Eigen- und Fremdeinschätzung, sowie ein hohes Maß an Zufriedenheit der Patienten. Allerdings wurde der chirurgische Therapieerfolg dabei anders definiert, als der der Ventilationstherapie, und zwar als Reduktion des AHI um mindestens die Hälfte und unter einen Wert von 20 (Sher et al. 1996). Auch die Möglichkeit der Stimulation des Nervus Hypoglossus durch einen dauerhaft implantierten Neurostimulator, der als Schrittmacher fungiert und den Muskeltonus der Zunge aufrecht erhält im Schlaf, besteht für ein bestimmtes Patientenklientel (Strollo et al. 2014).

1.2 Erektile Dysfunktion

1995 gab es über 152 Millionen Männer weltweit, die Erfahrungen mit erektiler Dysfunktion (ED) gemacht haben, und Vorhersagen für 2025 prognostizieren einen Anstieg auf annähernd 322 Millionen (Ayta et al. 1999). Das National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), ein statistisches Forschungsprogramm des National Center for Health Statistics (NCHS), beschreibt bei amerikanischen Männern über 20 Jahren eine Prävalenz der ED von 18,4%, und in Verbindung mit komorbiden Störungen wie Diabetes mellitus oder kardiovaskulären Erkrankungen sogar Krankheitshäufigkeiten von bis zu 51,3% (Selvin et al. 2007). Die Massachusetts Male Aging Study (MMAS) legt eine deutliche Abhängigkeit vom Lebensalter dar. Es zeigten sich Prävalenzen von 8% in der Altersgruppe 40-49 Jahre, 16% in der Gruppe 50-59 Jahre und 37% in der Gruppe 60-69 Jahre (Johannes et al. 2000). In Bezug auf die Lebensdekade stieg die Prävalenz von 2,3% in der 3. auf 53,4% in der 7. (Braun et al. 2000).

Definiert wird erektile Dysfunktion als ein stetiges Unvermögen, eine penile Erektion zu erreichen oder zu halten, die für befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichend ist, im Kontext eines facettenreichen Prozesses der männlichen Sexualfunktion (NIH Consensus Conference 1993). Außerdem sollten die Symptome für mindestens 3 bis 6 Monate bestehen (Lewis et al. 2004). Die Standarddiagnostik für Patienten, welche sich mit einer ED vorstellen, umfasst eine ausführliche Anamnese und Befunderhebung. Dazu gehören unter anderem eine körperliche Untersuchung, Medikamenten- und Sexualanamnese, so wie Bestimmungen von Blutparametern wie Testosteron, Prolaktin, Glukose, HbA_{1c}, Triglyceride, Cholesterin, Nieren- und Leberwerte, TSH und PSA.

Die explizite und detaillierte Sexualanamnese hat einen besonders hohen Stellenwert. Sie sollte die Exploration biopsychosozialer Hintergründe, die Sexualität des Partners und der Partnerin, Sexualpraktiken und eine genaue Quantifizierung der Erektionsstörung beinhalten.

Ebenfalls müssen relevante Ereignisse wie Unfälle, Operationen am kleinen Becken, Rückenmarks- oder Wirbelsäulenerkrankungen und allgemein bekannte internistische Risikofaktoren der ED wie Hormonstörungen, Diabetes, Hypercholesterinämie, Hypertonie, Koronare Herzkrankheit, Alkohol- und Nikotinabusus evaluiert werden (NIH Consensus Conference 1993; Davis-Joseph et al. 1995). Der Großteil der Patienten kann schon im Anschluss an eine solche Basisdiagnostik erfolgsversprechend behandelt werden, und nur bei schwieriger Differenzialdiagnose zwischen organogener und psychogener Ursache sollte eine weiterführende, spezifisch andrologische Diagnostik Anwendung finden.

Generell differenziert man zwischen psychogener, reflexogener und nächtlicher Erektion, wovon jede für sich einer autonomen Innervation unterliegt. Psychogene Erektionen werden vom parasympathischen Erektionszentrum im Sakralmark induziert, nächtliche und morgendliche vom sympathischen Erektionszentrum im thorakal-sakralen Übergang, und reflexogene Erektionen afferent durch den Nervus pudendus und efferent über das sakrale Erektionszentrum (Langer, Hartmann 1992; Stief et al. 1997; Beier et al. 2001).

Des Weiteren muss auch der Zeitpunkt des Auftretens berücksichtigt werden. Wenn seit der Geburt bzw. der Geschlechtsreife keine Erektionen auftreten, spricht man von einer primären erektilen Dysfunktion, tritt diese jedoch im Verlauf erst neu auf, von einer sekundären ED.

Temporär bestehende erektile Dysfunktionen finden sich häufiger bei jungen Männern und sind nicht selten psychischer Natur (**Tabelle 2**), wohingegen länger andauernde Erektionsprobleme eher bei älteren Männern mit Risikofaktoren auftreten, und dadurch häufiger auch einen organischen Ursprung haben können.

Therapeutisch wird zwischen primären (Sexualtherapie und orale Pharmakotherapie), sekundären (lokale Pharmakotherapie, Vakuum-Systeme), und tertiären Ansätzen (Schwellkörperimplantate) unterschieden (Stief et al. 1997; Sperling et al. 2003).

Tab. 2: Psychische Ursachen einer erektilen Dysfunktion (Hartmann 2000, Kockott 2002)

| |
|--|
| 1. Innerpsychische Ängste (psychodynamische Aspekte) |
| 2. Lerndefizite (lerntheoretische Aspekte) |
| 3. Partnerschaftliche Probleme (interpersonelle, paardynamische Aspekte) |
| 4. Selbstverstärkungsmechanismus der Versagensangst |

Psychische Fixierung auf die erektile Dysfunktion während des Geschlechtsverkehrs kann die Sympathikus-Aktivität beeinflussen, auch auf dem Boden einer eventuell vorbestehenden organischen ED, und so die Symptomatik verstärken. Außerdem können medikamentöse Therapien im Rahmen einer psychologischen Behandlung ebenfalls negativen Einfluss auf die erektile Funktion nehmen. Neben den beschriebenen negativ verstärkenden Einflussfaktoren konnten in der MMAS auch protektive Faktoren, wie ein hoher Bildungsstatus und ein hohes Einkommen, identifiziert werden.

1.3 Obstruktive Schlafapnoe und Erektile Dysfunktion

Epidemiologische Untersuchungen und klinische Studien von 1980 bis 2006 lieferten erste Hinweise für eine mögliche Assoziation von obstruktiver Schlafapnoe und erektiler Dysfunktion, und schlugen potentielle Mechanismen auf hormoneller und neuraler Ebene vor, die Verbindungen zwischen ED und OSA herstellen könnten. Spätere Untersuchungen befassten sich mit der Darstellung und Aufklärung dieser Mechanismen, die sich pathophysiologisch vermehrt auf die Regulation und Beeinflussung der Endothelfunktion konzentrieren (Hirshkowitz et al. 1990; Arruda-Olson et al. 2003; Jankowski et al. 2008; Gratzke et al. 2010).

Ein wichtiger Faktor scheint dabei eine endotheliale Dysfunktion zu sein, verursacht durch die episodischen, intermittierenden Hypoxämien und die sympathische Aktivierung, die mit deutlichen Blutdruckspitzen einhergehen und sich negativ auf die Widerstandgefäß abhängige Vasodilatation des Endothels auswirken und sie beeinträchtigen (Kato et al. 2000; Goncalves et al. 2005). Es zeigten sich sowohl bei experimentellen Untersuchungen als auch bei klinischen Beobachtungen einerseits erhöhte Level von Endothelin und andererseits reduzierte Level von zirkulierendem Stickstoffmonoxid (NO). Diese Störung der Vasoreaktivität scheint sich auch auf der Ebene der penilen Gefäße zu manifestieren, wo es einerseits durch die erhöhten Endothelinlevel zu einer verstärkten Vasokonstriktion und andererseits durch die erniedrigten Stickstoffmonoxidkonzentrationen zu einer verschlechterten Vasodilatation kommt, was im Zusammenspiel eine herabgesetzte penile Tumescenz zur Folge haben kann (Kourembanas et al. 1991; Phillips et al. 1999; Ip et al. 2000; Budweiser et al. 2009).

Es gibt Anzeichen dafür, dass durch die Initiation einer CPAP-Beatmung Einfluss auf die erektile Dysfunktion genommen werden kann. Es lassen sich unter anderem eine Reduktion der erhöhten Sympathikusaktivität, eine Steigerung des Plasma-NO-Levels und damit verbesserte endothelabhängige Vasodilatation erreichen (Schulz et al. 2000; Heitmann et al. 2004; Ip et al. 2004; Goncalves et al. 2005; Ohike et al. 2005; Lattimore et al. 2006).

Erste Studien beschrieben eine deutliche Assoziation von Patienten mit schwerer OSA und erektiler Dysfunktion, bei milder oder moderater Ausprägung der Schlafstörung jedoch nur einen schwachen Zusammenhang. Prädiktive Faktoren für ED bei schwerer OSA scheinen das Alter, eine ausgeprägte morgendliche und tagsüber bestehende Müdigkeit, sowie der RDI zu sein (Margel et al. 2004).

Beobachtungen von Patientenkollektiven mit obstruktiver Schlafapnoe liefern sowohl Hinweise für eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausprägungsgrad der Tagesschläfrigkeit und dem Auftreten einer ED, als auch für eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Schlafapnoe und dem der erektilen Dysfunktion. Objektiviert wurde die Erfassung der Tagesschläfrigkeit bei diesen Untersuchungen mit der Epworth Sleepiness Scale (Margel et al. 2004; Teloken et al. 2006). Im wissenschaftlichen Diskurs dominiert die Empfehlung, bei bestehendem Verdacht auf eines der beiden Krankheitsbilder das jeweils andere zu evaluieren, um eventuell zugrunde liegende systemische Erkrankungen und psychische Störungen zu explorieren und zu behandeln, und damit potentielle Spätkomplikationen zu verhindern (Heruti et al. 2005).

Auf der anderen Seite wurde auch schon bei Untersuchungen Anfang der 80er Jahre in Patientenkollektiven mit einer erektilen Dysfunktion häufig ein gleichzeitiges Auftreten von obstruktiver Schlafapnoe beschrieben. In separaten Studien wurde OSA bei Patientenkollektiven mit ED, und ED bei Patienten mit OSA beobachtet (Guilleminault et al. 1977; Schmidt, Wise 1981). In jenen und nachfolgenden Untersuchungen waren etablierte Risikofaktoren für eine erektile Dysfunktion wie höheres Lebensalter, Übergewicht, KHK, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, vorrausgegangene Prostata-Operationen und eine medikamentöse Beta-Blocker-Behandlung immer direkte Ausschlusskriterien gewesen, um die Rolle der obstruktiven Schlafapnoe in Bezug auf die ED isoliert betrachten zu können. Dementsprechend musste folglich auch der Einfluss der OSA in Anwesenheit von jenen bekannten Faktoren weitergehend untersucht werden (Apostolo et al. 2009; Zias et al. 2009; Szymanski et al. 2011). Letztlich zeigen sich viele unterschiedliche, teils gegenseitig beeinflussende Faktoren im Bereich der OSA als auch der ED (**Abbildung 2**).

Die Studien der letzten Jahre haben sich dieser Problematik gewidmet, und konnten eine hohe Prävalenz sowohl für erektile Dysfunktion als auch für allgemeine sexuelle Funktionsstörungen bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe aufzeigen. Ungeachtet der bereits oben aufgelisteten Risikofaktoren konnte die durchschnittliche nächtliche Sauerstoffsättigung (mean nocturnal SaO₂) als ein hinzukommender, unabhängiger Faktor bestätigt werden, der sich durch intermittierende Hypoxämie auf die penile Tumescenz auswirkt und mit einer Dysfunktion der Vasoreaktivität eigenständig zur Entwicklung einer ED beiträgt (Budweiser et al. 2009).

Was die Auswirkungen und Reversibilität der erektilen Dysfunktion bei Patienten mit OSA angeht, bedarf es folglich genauerer und weiterführender Betrachtungen. Auf erste Anzeichen einer Verbesserung dieser Problematik durch die CPAP-Therapie wurde zuvor bereits hingewiesen. Die meisten Untersuchungen in dieser Richtung haben sich bis dato jedoch entweder mit relativ kleinen Patientenkollektiven oder nur mit kurzzeitigen Effekten befasst (Karacan, Karatas 1995; Perimenis et al. 2004; Hoekema et al. 2007; Taskin et al. 2010). Zudem handelte es sich häufig um retrospektive Studien, und es wurde zum Follow-Up-Zeitpunkt weder eine PSG noch PG durchgeführt. Eine wichtige Rolle spielt auch die Compliance der Patienten, gemessen an den Betriebsstunden der CPAP-Geräte, welche als Prädiktor für die Verbesserung einer ED identifiziert werden konnte (Margel et al. 2005). Es scheint, dass die Langzeit-CPAP-Behandlung von obstruktiver Schlafapnoe und der damit einhergehenden nächtlichen Hypoxie, positive Effekte auf Patienten mit moderater und schwerer erektiler Dysfunktion hat. Diese zeigen sich in einer Verbesserung der Symptomatik, oder verhindern gar die Manifestation. Diese Beobachtungen suggerieren aktuell eine Reversibilität von OSA-induzierter sexueller Dysfunktion, und sollten dementsprechend weiterführend untersucht werden (Budweiser et al. 2013).

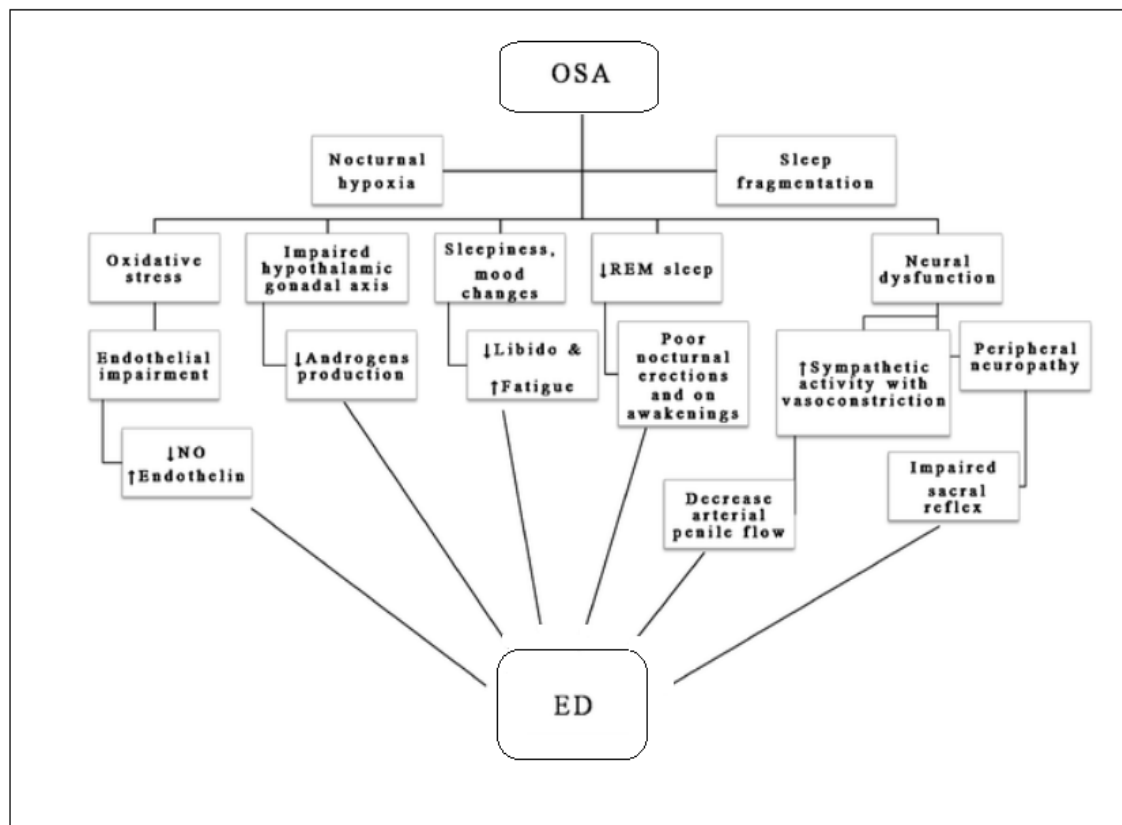


Abb. 2: Pathophysiologische Zusammenhänge zwischen OSA und ED (leicht geänderte Version von Zias et al. 2009)

1.4 Zielsetzung der Studie und Fragestellung

Die obstruktive Schlafapnoe wird von einer Vielzahl von Folgeerkrankungen begleitet, die sich zum Großteil auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beziehen, und das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko deutlich negativ beeinflussen. Dies äußert sich vor allem in Form von arterieller Hypertonie, Myokardinfarkten und apoplektischer Insulte. Pathophysiologisch werden diese Punkte momentan durch die intermittierenden Hypoxien, den erhöhten oxidativen Stress, einer allgemein gesteigerten Sympathikusaktivität und endothelialen Dysfunktion begründet. Jedoch beeinflusst das Krankheitsbild nicht nur die Lebenserwartung, sondern auch die Lebensqualität durch gesteigerte Tagesschläfrigkeit, intellektuelle Einbußen und Störungen im Sexualleben. Über die Kausalzusammenhänge der OSA und deren Folgeerkrankungen, in diesem Fall der erektilen Dysfunktion, bestehen aktuell noch viele Unklarheiten, die es durch weiterführende Untersuchungen zu betrachten und bewerten gilt. Diese Arbeit versucht an die Erkenntnisse der letzten Jahre anzuknüpfen, indem die unterschiedlichen Einflussfaktoren, wie die Anwesenheit anderer Risikofaktoren, eine Langzeitbetrachtung der Patienten und ihrer Compliance, eventuelle Verbesserungen der Symptomatik durch die CPAP-Therapie, psychologische Komorbiditäten und das allgemeine Wohlbefinden, gleichzeitig betrachtet werden.

Genauer werden folgende Fragestellungen behandelt:

1. Führt eine CPAP-Therapie bei OSA im langfristigen Verlauf zu einer Besserung der ED?
2. Ist der Effekt von CPAP auf die ED abhängig vom Schweregrad der ED und der CPAP-Compliance?
3. Welche Rollen spielen Effekte der CPAP-Therapie auf Tagesschläfrigkeit, Lebensqualität und Depression in diesem Zusammenhang?

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

In der Zeit von Mai 2012 bis Dezember 2012 wurden 94 Patienten im Rahmen einer Multi-Center-Studie des German Sleep Apnea Network (GERSAN), der Sektion Schlafmedizin der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), in fünf Zentren rekrutiert. Die zentrale Datensammlung wurde vom Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, Medizinische Klinik II unter der Leitung von Prof. Dr. med. R. Schulz koordiniert. Das Kollektiv wurde aus Patienten zusammengestellt, die gemessen an klinischen Symptomen und nach einer zuvor stattgehabten ambulanten Polygraphie bei einem niedergelassenen Arzt, wegen des Verdachts auf Obstruktive Schlafapnoe zur Polysomnographie und Erstdiagnose in Schlaflaboren des GERSAN vorstellig wurden. Im Rahmen des Aufenthalts wurde eine diagnostische Nacht und eine therapeutische Nacht durchgeführt. Im Follow-up wurden zur Erfassung der Compliance die Betriebsstunden des CPAP-Gerätes ausgelesen, und eine polygraphische Verlaufskontrolle unter CPAP nach 6-12 Monaten durchgeführt.

Die Fragebögen, Patienteninformationen und Aufklärungen über die Zielsetzungen und Durchführung der Studie wurden den Patienten im Schlaflabor in einem geschlossenen Umschlag in schriftlicher Form übergeben und pseudonymisiert. Die Rückgabe der ausgefüllten Fragebögen (ESS, IIEF-5, WHO-5 und MDI), welche im Folgenden noch erläutert werden, erfolgte ebenfalls in einem geschlossenen Umschlag. Das Studiendesign entspricht einer prospektiven, unkontrollierten klinischen Interventionsstudie.

Im Vorfeld der Studie wurde das Studiendesign von der Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität genehmigt (Geschäftsnummer 248/11), und bei *ClinicalTrials.gov* (NCT01600066) registriert. Zudem hatten alle Patienten ihre schriftliche Einwilligungserklärung vor Studienteilnahme abgegeben.

2.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen in die Studie wurden männliche Patienten, zwischen 18 und 80 Jahren, mit polysomnographischer Erstdiagnose einer unbehandelten, schweren OSA (Apnoe-Hypopnoe-Index, $AHI \geq 30/h$), die sich konsekutiv im Schlaflabor vorgestellt hatten und bei denen unabhängig vom Vorhandensein einer Tagesschläfrigkeit eine CPAP-Therapie eingeleitet wurde. Darüber hinaus sollten die Studienteilnehmer in einer beständigen Partnerschaft mit regelmäßigen Geschlechtsverkehr leben.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit bekannter und bereits behandelter ED und solche, bei denen in den letzten 4 Wochen vor Studienbeginn Medikamente neu angesetzt wurden, die die Vasoreaktivität bekanntermaßen beeinflussen (z.B. Nitrate, Statine, PDE-5-Hemmer). Dasselbe galt auch für Patienten mit urologischen, orthopädischen oder neurologischen Krankheiten, die eventuell die erektile Funktion beeinträchtigen können. Komorbiditäten, die evtl. eine ED (mit-) verursachen, stellten hingegen keine Ausschlusskriterien dar.

2.2 Methodik und Assessment

2.2.1 Studienablauf

Die Patienten wurden zur Erfassung der Baseline-Daten in zwei aufeinanderfolgenden Nächten im Schlaflabor beobachtet, zuerst bei einer diagnostischen Nacht mit Polysomnographie, und in einer darauffolgenden Nacht bei der Initiierung einer CPAP-Therapie. Die Diagnose wurde anhand von eigen- und fremdanamnestischen Informationen zu Schnarchen, bestehenden Atemaussetzern, und vermehrter Tagesschläfrigkeit in Kombination mit einer apparativen Messung durch eine Polysomnographie gestellt. Das Scoring von schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) erfolgte hier nach einheitlichen Regeln der American Academy of Sleep Medicine Task Force.

A.

- Ausgeprägte Tagesschläfrigkeit ohne andere Ursache

B.

- Lautes Schnarchen, unterbrochen von „Luftschnappen“
- Wiederholtes Erwachen aus dem Schlaf
- Nicht erholsamer Schlaf
- Vermindertes Konzentrationsvermögen

C.

- Nachweis von 5 oder mehr obstruktiven Atemereignissen pro Stunde Schlaf durch polysomnographisches Monitoring

Für die Diagnosestellung OSAS muss entweder Kriterium A. oder B. in Verbindung mit Kriterium C. erfüllt sein.

Die obstruktiven Atemereignisse umfassen sowohl Hypopnoen als auch Apnoen.

Charakteristika:

1. Ein deutlicher Abfall ($>50\%$) des Atemflusses während des Schlafs
2. Ein Abfall des Atemflusses $<50\%$ begleitet von einer Sauerstoffentsättigung $>3\%$ oder einem Arousal
3. Das Atemereignis dauert länger als 10 Sekunden

Per definitionem muss Kriterium 1. oder 2. in Kombination mit 3. erfüllt sein.

Eine zentrale Auswertung der PSG war nicht vorgesehen, da unterschiedliche PSG-Systeme eingesetzt wurden. Die Ansprache bezüglich der Patienten über eine mögliche Studienteilnahme erfolgte, bei passendem Befund, am Morgen nach der diagnostischen Nacht. Bei bestehendem Interesse wurden weiterführende Informationen, die Aufklärung in schriftlicher Form, sowie die Fragebögen in einem geschlossenen Umschlag übergeben, und die schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die ausgefüllten Fragebögen wurden am zweiten Morgen, nach der therapeutischen Nacht, wieder in einem geschlossenen Umschlag von den Patienten zurückgegeben. Die Titration des erforderlichen Druckes erfolgte unter polysomnographischer Kontrolle.

Insgesamt erfüllten 267 Patienten die Teilnahme Kriterien der Studie, wovon 74 das Ausfüllen der Fragebögen ablehnten (Drop-out-Rate von 27,7%). Von den 193 Patienten, die sich bereit erklärten an der Studie teilzunehmen, gingen 99 Patienten im Follow-up verloren, oder hatten unvollständige Datensätze. Somit konnten letztlich die vollständigen Datensätze von 94 Patienten der statistischen Analyse zugeführt werden.

Die Pseudonymisierung der Patienten erfolgte durch einen Code, der einen Buchstaben für das teilnehmende Zentrum (A= UKGM, Standort Gießen, Medizinische Klinik II; C= Uniklinik Regensburg, Medizinische Klinik; F= Krankenhaus Bethanien, Solingen; G= Helios-Klinik Ambrock, Hagen; I= Krankenhaus der Augustinerinnen Köln, Klinik für Pneumologie), eine Ziffer für die Initiation der CPAP-Therapie (eine 1) und eine fortlaufende Patientennummer beinhaltet.

Beispielhaft steht A/1/12 für den 12. konsekutiven Patienten aus dem UKGM, Standort Gießen, bei dem eine CPAP-Therapie eingeleitet wurde, und der in die Studie eingeschlossen wurde.

Die Patienten wurden frühestens 6 Monate und spätestens 12 Monate nach Beginn der CPAP-Behandlung einmalig zum Auslesen der Betriebsstunden und zur Aushändigung der Fragebögen für die Erhebung des Follow-up einbestellt. Die Fragebögen wurden ebenfalls ein weiteres Mal verschlossen an die Patienten ausgegeben, beantwortet, und geschlossen zurückgegeben, jedoch ohne die Möglichkeit der Einsicht der eigenen Antworten des erstmaligen Ausfüllens. Außerdem wurde eine polygraphische Verlaufskontrolle durchgeführt, während die Patienten mit ihren Geräten zu Hause schliefen.

2.2.2 Messmethodik und Polysomnographie (PSG)

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten sind für mindestens zwei aufeinanderfolgende Nächte in den jeweiligen Schlaflaboren der teilnehmenden GERSAN-Zentren zur Polysomnographie und Titration der CPAP-Therapie gewesen. Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) bestimmen die Anforderungen, die an ein Schlaflabor in Deutschland gestellt werden, und damit räumliche Ausstattung, personelle und technische Vorgaben vorgeben.

Das Bundesministerium für Gesundheit stellt die aktuellen Empfehlungen zur Qualitätssicherung der kardiorespiratorischen Polygraphie, die über eine mindestens 6-stündige Schlafphase simultan abgeleitet werden müssen (**Tabelle 3**).

Tab. 3: Empfehlung zur Qualitätssicherung der Polysomnographie des Bundesministeriums für Gesundheit (BAnz. 2004)

| Polysomnographie |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Registrierung der Atmung (Atemfluss, Schnarchgeräusche) - Oximetrie (Sättigung des oxygenierten Hämoglobins) - Aufzeichnung der Herzfrequenz (z.B. mittels EKG oder pulsoxymetrischer Pulsmessung) - Aufzeichnung der Körperlage - Messung der abdominalen und thorakalen Atembewegungen - Maskendruckmessung (bei Einsatz eines CPAP – Gerätes) - EOG: 2 Ableitungen - EEG: mindestens 2 Ableitungen - EMG: 3 Ableitungen - Optische und akustische Aufzeichnung des Schlafverhaltens |

Die Ausstattung der Untersuchungsräume umfasst neben dem Patientenbett auch Aufzeichnungselektronik für Video und Ton, die neben der Aufnahme auch eine Kommunikation per Gegensprechanlage mit dem Nachtdienst ermöglicht, der immer als Ansprechpartner für die Patienten zur Verfügung steht und eventuell auftretende Störquellen behebt.

Um OSAS – relevante Veränderungen der Sauerstoffsättigung und deren Charakteristik beurteilen zu können wurde eine pulsoxymetrische Analyse angewandt (Fitzpatrick et al. 1992; Levi-Valensi et al. 1992; Rasche 1996).

Das Scoring von schlafbezogenen Atmungsstörungen erfolgte nach einheitlichen Regeln der American Academy of Sleep Medicine. Eine zentrale Auswertung war nicht vorgesehen, da in den jeweiligen Zentren unterschiedliche PSG – Systeme zum Einsatz kamen. Die Auswertung der aufgezeichneten Daten erfolgte am Computer, deren verwendete Systeme über Algorithmen verfügen, welche eine grobe Vorsortierung und automatische Klassifikation erstellen. Diese Systeme bieten eine Hilfestellung im Arbeitsalltag, sind aber immer noch fehlerbehaftet, weshalb eine Diagnosestellung alleine auf Basis der automatischen Klassifikation nicht erlaubt ist (Penzel, Peter 2003). Dementsprechend erfolgt die Auswertung durch erfahrene Untersucher, wobei die gesamten Aufzeichnungen der Nacht schrittweise gesichtet und bewertet werden.

2.2.3 Case Report Form

Die Case Report Form (CRF) ist ein Prüf- bzw. Erhebungsbogen, welcher der Erfassung und Pseudonymisierung der Untersuchungsdaten für Patienten in klinischen Studien gemäß eines Beobachtungsplan dient. Sie strukturiert und standardisiert die Dokumentation von Basis- und Anamnesedaten, Begleitmedikationen und erlaubt die Einbindung standardisierter Patientenfragebögen. Zur Erfassung der Parameter des CRF wurden anamnestische Angaben sowie die Befunde der PSG und der Fragebögen herangezogen.

Anthropometrische Kenndaten:

- Alter (Jahre)
- Body Mass Index (BMI, kg/m^2)

Schlafmedizinische Daten:

- Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI, n/h)
- SaO_2 (Sauerstoffsättigung)
 - Im Mittel (SaO_2 mean)
 - Minimal (SaO_2 min.)
 - $< 90\%$ während der totalen Schlafzeit ($\text{SaO}_2 < 90\%$)

Klinische Komorbiditäten bzw. nicht-psychogene Ursachen einer ED:

- Rauchen
- Diabetes mellitus
- Hyperlipidämie
- Arterielle Hypertonie
- Atherosklerose (pAVK, KHK)

Medikamente:

- β -Blocker

Fragebögen:

- Erfassung der erektilen Dysfunktion: International Index of Erectile Funktion (IIEF-5)
- Erfassung der Tagesschläfrigkeit: Epworth Sleepiness Scale (ESS)
- Erfassung der Lebensqualität: WHO Wellbeing questionnaire (WHO-5)
- Erfassung einer Depression: Major Depression Inventory (MDI)

2.2.4 IIEF – 5 Fragebogen zur erektilen Funktion

Der International Index of Erectile Function (IIEF) ist ein weitläufig verwendetes Instrument für die Evaluation und Bestimmung des Ausmaßes einer eventuell vorhandenen sexuellen Störung, das sich auf die fünf Hauptbereiche der sexuellen Funktion (erektiler Funktion, Orgasmusfunktion, sexuelle Lust, Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr und allgemeine Zufriedenheit), bezieht. Es wurde in Verbindung mit den klinischen Tests für Sildenafil entwickelt, hat ein hohes Maß an Sensitivität und Spezifität für die Wirkung der Behandlung, erfüllt psychometrische Kriterien für jedes der fünf Items, und stellt aktuell den Goldstandard für die Erfassung einer sexuellen Störung, deren Prävalenz und Verlaufsbeobachtung in klinischen Studien dar (Rosen et al. 1997; Rosen et al. 2002).

Für die explizite Diagnose einer vorhandenen erektilen Dysfunktion und der gleichzeitigen Klassifikation des Schweregrades wurde eine gekürzte Version des IIEF entwickelt, der IIEF-5. Dieser befasst sich ausschließlich mit den fünf Items, die sich auf die erektile Funktion und die Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr in den letzten 6 Monaten beziehen, und ergibt am Ende einen Summenscore der einzelnen Items (1 – 25 Punkte). Außerdem ermöglicht diese Kurzversion des Testes eine Klassifizierung der ED in unterschiedliche Schweregrade wie in Tabelle 5 aufgezeigt (Rosen et al. 1999, Rhoden et al. 2002).

Tab. 4: Klassifikation der ED anhand des IIEF-5

| Score | Klassifizierung |
|---------|-----------------------|
| 22 – 25 | Keine ED |
| 17 – 21 | Milde ED |
| 12 – 16 | Milde-bis-moderate ED |
| 8 – 11 | Moderate ED |
| 1 – 7 | Schwere ED |

2.2.5 ESS – Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit

Die Epworth Sleepiness Scale (ESS) ist ein Kurzfragebogen, der 1991 entwickelt wurde, und der die retrospektive Erfassung der Tagesschläfrigkeit durch Erfragen der Wahrscheinlichkeit für das Einschlafen in bestimmten Alltagssituationen ermöglicht. In diesem Fall wird die Selbsteinschätzung der Tagesschläfrigkeit des Patienten anhand einer vierstufigen Skala (0 = würde niemals einnicken, 3 = hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken) erfragt. Der Fragebogen wird sowohl bei allgemeinen Schlafstörungen, als auch speziell bei Hypersomnien angewendet. Es werden acht unterschiedliche, typisch monotone Situationen im Alltag hinterfragt, in denen Menschen häufig zum Einschlafen neigen. Die ESS kann als Screeningmethode zu Beginn, und gleichzeitig als Verlaufskontrolle bzw. Erfolgsmessung während der Therapie von OSA-Patienten angewendet werden.

Bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe korrelieren die Werte im ESS signifikant mit dem RDI und der minimalen SaO₂-Sättigung über die gesamte Nacht (Johns 1991; Johns 1994). Für die Auswertung wird ein Score gebildet, der sich aus der Summe der acht einzelnen Items zusammensetzt (0 – 24 Punkte), und ab einem Wert > 10 eine Tagesschläfrigkeit nachweist. Für die Studie wurde die deutsche Version des Fragebogens verwendet. Im Jahr 1999 wurde von Bloch et al. diese deutsche Version des ESS an 159 deutschsprachige, gesunde Schweizer und an 174 Patienten mit unterschiedlichen Schlafstörungen ausgegeben. Die Daten konnten den Fragebogen für die Anwendung in deutschsprachigen Populationen validieren.

2.2.6 Psychologisches Assessment

Um psychogene Ursachen einer ED zu erfassen, füllten die Patienten zwei weitere Fragebögen aus: den WHO-5 - Fragebogen zum Wohlbefinden, und den Major (ICD-10) Depression Inventory – MDI. In Zweifelsfällen wurde ergänzend eine konsiliarische psychiatrische Untersuchung durchgeführt. Wenn solch ein Konsil im Rahmen des stationären Aufenthaltes im Schlaflabor nicht realisierbar war, fand eine Evaluation durch den betreuenden Arzt des Schlaflabors statt. Diese erfolgte anhand der Anamnese, der vorhandenen Unterlagen und der eingenommenen Medikamente, speziell Psychopharmaka.

2.2.7 WHO-5 - Fragebogen zur Lebensqualität

Der WHO-5 ist ein eindimensionales Selbstbeurteilungsverfahren, bestehend aus 5 Items, welches das allgemeine Wohlbefinden in den letzten 2 Wochen evaluiert, und somit eine objektivierte Aussage über die Lebensqualität liefern soll. Er wurde 1998 von der Weltgesundheitsorganisation als Screening Fragebogen herausgegeben, ist aktuell in 30 Sprachen kostenlos im Internet verfügbar, und kann auch als Outcome-Instrument eingesetzt werden.

Bei jeder Frage wird ein Punktwert von 0 – 5 vergeben, sodass ein Summenscore von 0 – 25 erzielt werden kann, wobei 0 das geringste Wohlbefinden / niedrigste Lebensqualität und 25 größtes Wohlbefinden / höchste Lebensqualität bezeichnen. Bei einem Summenscore von < 13 oder einem Wert von 0 oder 1 in mindestens einem Item kann eine eingeschränkte Lebensqualität angenommen werden. In einer Normierungsstichprobe aus einer repräsentativen Befragung der deutschen Bevölkerung zeigte sich insgesamt eine gute psychometrische Eignung des WHO-5 (Brähler et al. 2007).

2.2.8 Major (ICD - 10) Depression Inventory – MDI

Der Major Depression Inventory (MDI) ist ebenfalls ein Selbstbeurteilungsfragebogen, der sich mit der emotionalen Stimmung befasst, und von der Weltgesundheitsorganisation herausgegeben wurde. Im Vergleich zu vielen anderen Selbsteinschätzungsfragebögen ist der MDI in der Lage, eine ICD-10 oder DSM-IV Diagnose einer klinischen Depression in Verbindung mit einer Einschätzung der Symptomschwere zu generieren (Olsen et al. 2003). Im Gegensatz zu vergleichbaren Instrumenten ist der MDI mit einer vollständigen Anleitung und Scoring-Anweisung in 7 Sprachen im Internet kostenlos erhältlich.

Er besteht aus einer 6-Punkte-Likert-Skala mit zehn Items, die sich auf Haupt- und Nebensymptome einer Depression bis zu zwei Wochen vor dem Befragungszeitpunkt beziehen. Auch hier wird am Ende ein Summenscore ermittelt, der das Vorhandensein und den Schweregrad einer Depression bestimmt. Die Cut-off-Werte für den Summenscore liegen bei 21 für eine milde, 26 für eine moderate und 31 für eine schwere Depression (Bech et al. 2015). Allgemein betrachtet geben höhere Summenscores Hinweise auf eher ausgeprägte Befunde der Krankheit.

Bei Anwendung der ICD-10 Algorithmen beschreiben Punktwerte von ≥ 4 in 2 der ersten drei Items plus Punktwerte von ≥ 3 in 2-4 der letzten sieben Items eine milde bis moderate Depression. Wenn Punktwerte ≥ 4 in jedem der drei ersten Items, plus ≥ 3 in ≥ 5 der letzten sieben Items erreicht werden, kann von einer schweren Depression ausgegangen werden.

2.3 Statistische Analyse

Die Polysomnographien wurden zunächst separat an den jeweiligen teilnehmenden Zentren analysiert und ausgewertet. Nachfolgend wurden alle erhobenen Daten in eine web-basierte Case Report Form eingegeben und an das Lungenzentrum der Universität von Gießen übermittelt. Dort erfolgte die statistische Auswertung und Analyse der Daten durch PD Dr. H. Gall, Medizinische Klinik II.

Die Daten werden als Anzahl (n) / Prozent (%), Mittelwert \pm Standardabweichung bei normalverteilten Messwerten, oder Median \pm Interquartilen-Abstand bei nicht normalverteilten Daten aufgezeigt. Die Datenanalyse wurde in Subgruppen, welche in Abhängigkeit von den erzielten Scores im IIEF-5 definiert wurden, mit normaler erektiler Funktion und unterschiedlichen Schweregraden der erektilen Dysfunktion durchgeführt. Zuerst wurden die einzelnen Subgruppen auf ihre Unterschiede in Bezug auf anthropometrische Charakteristika, Schlafapnoe-Parameter und das Spektrum von Komorbiditäten evaluiert. Dieselben Analysen wurden ebenfalls für die Ergebnisse der anderen drei Fragebögen (ESS, WHO-5 und MDI) durchgeführt.

Eine einseitige ANOVA mit Tukey post-hoc und Chi-Quadrat-Tests wurden benutzt, um die statistische Signifikanz der Unterschiede in normalverteilten Parametern zu testen. Als nicht-parametrischer Test wurde der Kruskal Wallis Test verwendet.

Nachfolgend wurden die Effekte der CPAP-Therapie auf erektile Funktion, Tagesschläfrigkeit, Lebensqualität und Depression mittels t-Test untersucht. Abschließend wurde getestet, ob die Wirkung der CPAP-Therapie auf die erektile Funktion von der therapeutischen Compliance und / oder von den anderen Untersuchungsparametern abhängig gewesen ist. Zu diesem Zweck wurden lineare Regressionsanalysen und mehrfaktorielle ANOVA mit Δ IIEF-5 als abhängige Variable und CPAP-Stunden pro Nacht sowie Δ ESS, WHO-5 und MDI als konstante Variablen durchgeführt.

SPSS 19.0 wurde als Programm für die statistische Auswertung verwendet. P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika der untersuchten Studienteilnehmer

3.1.1 Anthropometrische Daten

Tab. 5: Anthropometrische Daten

| | Alle Patienten | Keine ED | Milde ED | Milde-bis-moderate ED | Moderate ED | Schwere ED |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|------------------------------|--------------------|-------------------|
| Anzahl an Patienten (n/%) | 94 / 100,0 | 30 / 31,9 | 34 / 36,2 | 18 / 19,1 | 6 / 6,4 | 6 / 6,4 |
| Alter (Jahren) | 51,5±0,9 | 47,6±1,5 | 52,3±1,6* | 55,7±1,7** | 54,0±2,9 | 52,0±4,4 |
| BMI (kg/m²) | 34,2±0,6 | 33,6±1,2 | 34,8±0,9 | 34,1±1,1 | 33,9±2,1 | 34,4±3,1 |

Das mittlere Alter der 94 Männer, welche die Studie abgeschlossen haben, lag in der fünften Lebensdekade bei 51,5 ± 0,9 Jahren. Mit einem durchschnittlichen BMI von 34,2 ± 0,6 kg/m² war das Kollektiv deutlich adipös.

Innerhalb der ED-Subgruppen gab es keine Unterschiede bezüglich der anthropometrischen Parameter. Im Vergleich zu den Patienten mit normaler erektiler Funktion waren die Patienten mit milder und mild-bis-moderater ED älter.

* p < 0,05 / ** p < 0,01 im Vergleich zu Patienten ohne ED.

3.1.2 Schlafmedizinische Parameter

Tab. 6: Ergebnisse der Polysomnographie

| | Alle Patienten | Keine ED | Milde ED | Milde-bis-moderate ED | Moderate ED | Schwere ED |
|---|-----------------------|-----------------|-----------------|------------------------------|--------------------|-------------------|
| Anzahl an Patienten (n/%) | 94 / 100,0 | 30 / 31,9 | 34 / 36,2 | 18 / 19,1 | 6 / 6,4 | 6 / 6,4 |
| AHI (n/h) | 56,0±2,3 | 46,9±3,2 | 65,8±3,8** | 57,1±6,0** | 49,0±5,4 | 53,0±7,4 |
| SaO₂ mean (%) | 92,4±0,3 | 92,2±0,6 | 92,3±0,4 | 92,1±0,7 | 93,3±0,5 | 93,7±0,9 |
| SaO₂ min. (%) | 71,7±1,4 | 69,7±3,1 | 71,4±2,3 | 73,3±2,3 | 73,8±4,7 | 75,2±5,1 |
| SaO₂ < 90% (% von gesamter Schlafzeit) | 14,7±1,6 | 15,4±3,4 | 16,2±2,6 | 11,2±3,4 | 10,5±2,1 | 16,5±6,0 |

Basierend auf den Einschlusskriterien der Studie ergab die Polysomnographie bei allen Patienten eine schwere OSA, mit einem durchschnittlichen AHI von $56,0 \pm 2,3$ n/h und einem p-Wert < 0,05. Die mittlere Sauerstoffsättigung lag mit $92,4 \pm 0,3\%$ im Normalbereich, ebenfalls die Sättigungen unter 90% der gesamten Schlafzeit mit $14,7 \pm 1,6\%$ der gesamten Schlafzeit. Die minimale Sauerstoffsättigung lag mit $71,7\% \pm 1,4$ im deutlich pathologischen Bereich.

Der Schweregrad der Schlafapnoe unterschied sich in den einzelnen ED-Subgruppen nicht. Die Patienten mit milder und mild-bis-moderater ED hatten im Schnitt einen etwas höheren AHI als die Patienten mit normaler erektiler Funktion (* p < 0,01 im Vergleich zu Patienten ohne ED).

3.1.3 Komorbiditäten

Tab. 7: Komorbiditäten

| | Alle Patienten | Keine ED | Milde ED | Milde-bis-moderate ED | Moderate ED | Schwere ED |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|------------------------------|--------------------|-------------------|
| Anzahl an Patienten (n/%) | 94 / 100,0 | 30 / 31,9 | 34 / 36,2 | 18 / 19,1 | 6 / 6,4 | 6 / 6,4 |
| Arterielle Hypertonie (n/%) | 60 / 63,8 | 14 / 46,7 | 25 / 73,5 | 13 / 72,2 | 5 / 83,3 | 3 / 50,0 |
| KHK (n/%) | 13 / 13,8 | 1 / 3,3 | 8 / 23,5 | 1 / 5,6 | 2 / 33,3 | 1 / 16,7 |
| pAVK (n/%) | 3 / 3,2 | 1 / 3,3 | 1 / 2,9 | 1 / 5,6 | 0 | 0 |
| Diabetes (n/%) | 20 / 21,3 | 5 / 16,7 | 8 / 23,5 | 5 / 27,8 | 1 / 16,7 | 1 / 16,7 |
| Hyperlipidämie(n/%) | 27 / 28,7 | 4 / 13,3 | 14 / 41,2 | 7 / 38,9 | 1 / 16,7 | 1 / 16,7 |
| Rauchen (n/%) | 31 / 33,0 | 9 / 30,0 | 13 / 38,2 | 7 / 38,9 | 1 / 16,7 | 1 / 16,7 |
| β – Blocker (n/%) | 30 / 31,9 | 10 / 33,3 | 11 / 32,4 | 5 / 27,8 | 3 / 50,0 | 1 / 16,7 |

Mit 63,8% litten etwa zwei Drittel der Patienten an Arterieller Hypertonie und annähernd ein Viertel litt an metabolischen Krankheitsbildern wie Hyperlipidämie und Diabetes mellitus. Etwa ein Drittel nahmen β – Blocker, sowie etwa ein Drittel Raucher gewesen sind. Die Komorbiditäten unterschieden sich in den einzelnen Subgruppen nicht signifikant.

3.1.4 Charakteristika der Drop-Out-Patienten

Es zeigten sich keine großen Unterschiede zu dem Patientenklientel, welches eingeschlossen wurde.

Tab. 8: Charakteristika der Drop-Out-Patienten

| | |
|---|----------|
| Anzahl an Patienten | 99 |
| Alter (Jahre) | 51,6±1,0 |
| BMI (kg/m²) | 33,4±0,6 |
| AHI (n/h) | 57,6±2,3 |
| SaO₂ mean (%) | 92,2±0,4 |
| SaO₂ min. (%) | 75,1±1,4 |
| SaO₂ < 90% (% von gesamter Schlafzeit) | 15,2±1,9 |
| IIEF – 5 | 17,4±0,6 |
| Keine ED (n/%) | 32/32,3 |
| Milde ED (n/%) | 28/28,3 |
| Milde-bis-moderate ED (n/%) | 25/25,3 |
| Moderate ED (n/%) | 8/8,1 |
| Schwere ED (n/%) | 6/6,1 |

3.2 Fragebögen - Ausgangswerte

3.2.1 Legende zur Beschreibung der nachfolgenden Grafiken

In den nachfolgenden Darstellungen sind jeweils die einzelnen Subgruppen der Schweregrade der ED mit den Ziffern 1 – 5 auf der x-Achse der Diagramme bzw. Grafiken versehen worden. Entsprechend der Auflistung in der nachfolgenden **Tabelle 9**.

Tab. 9: Zuordnung der Subgruppen der ED

| | |
|----------|----------------------|
| 1 | Keine ED |
| 2 | Milde ED |
| 3 | Mild-bis-moderate ED |
| 4 | Moderate ED |
| 5 | Schwere ED |

3.2.2 Erektile Dysfunktion

Basierend auf den Ergebnissen des IIEF-5 wurde bei 64 von 94 Patienten eine ED diagnostiziert, was 68,1% entspricht. Der Großteil davon hatte eine milde oder mild-bis-moderate ED (n=34 und n=18). 12 Patienten hatten eine moderate oder schwere ED (n=6 pro Subgruppe).

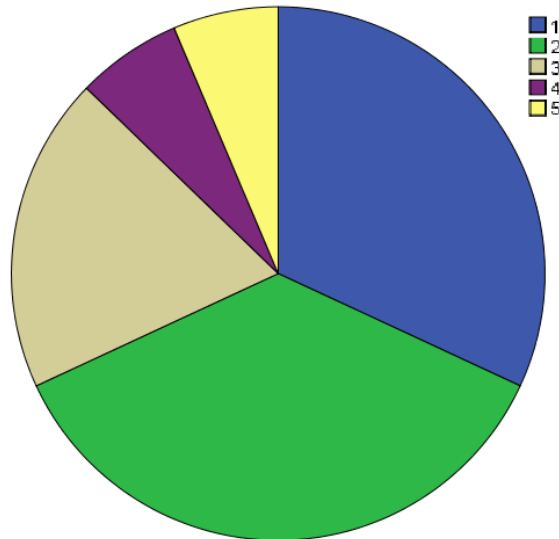


Abb. 3: Ausprägungen der ED im Kollektiv (n / %), 1 = keine ED (30 / 31,9%), 2 = milde ED (34 / 36,2%), 3 = mild-bis-moderate ED (18 / 19,1%), 4 = moderate ED (6 / 6,4%), 5 = schwere ED (6 / 6,4%)

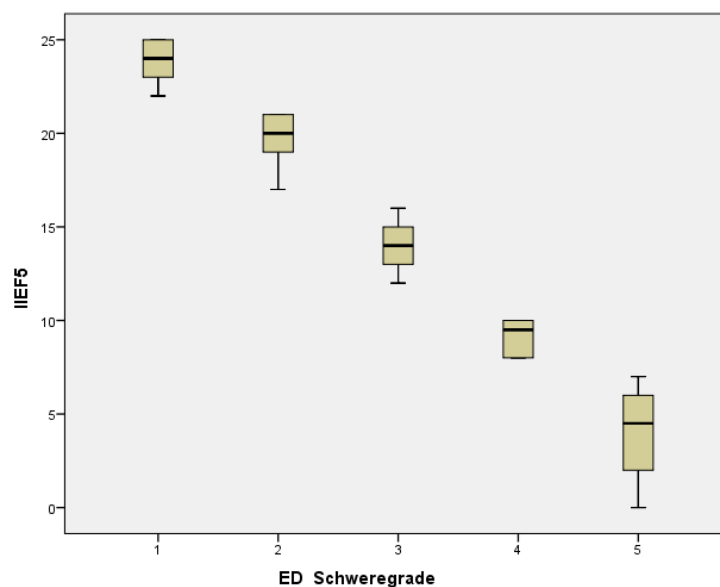


Abb. 4: IIEF-5 Score der einzelnen Subgruppen

3.2.3 Tagesschläfrigkeit

Anhand der Auswertung der ESS-Daten wurde bei 42 von 94 Patienten eine ausgeprägte Tagesschläfrigkeit festgestellt, was 44,7% des Gesamtkollektivs entspricht. Die erreichten Werte der Patienten mit ($10,1 \pm 0,6$) und ohne ED ($9,3 \pm 0,8$) waren sehr ähnlich, ebenso in den unterschiedlichen Subgruppen in Bezug auf den Schweregrad der ED.

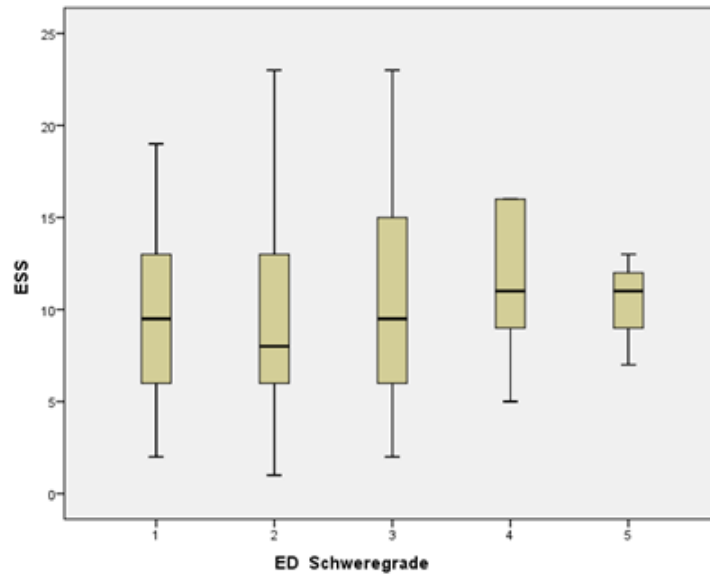


Abb. 5: ESS-Score der einzelnen Subgruppen

3.2.4 Lebensqualität

Bei 52 von 94 Patienten, 55,3% der Teilnehmer, wurde eine verminderte Lebensqualität in Form einer Reduzierung des allgemeinen Wohlbefindens beobachtet. Die im WHO-5 durchschnittlich erreichten Werte der Patienten lagen bei $11,7 \pm 0,6$, bei Patienten mit ED $11,7 \pm 0,8$, wobei ähnliche Werten in den unterschiedlichen Subgruppen erreicht wurden, die Gruppe ohne ED erreichte Werte von $11,7 \pm 1,0$.

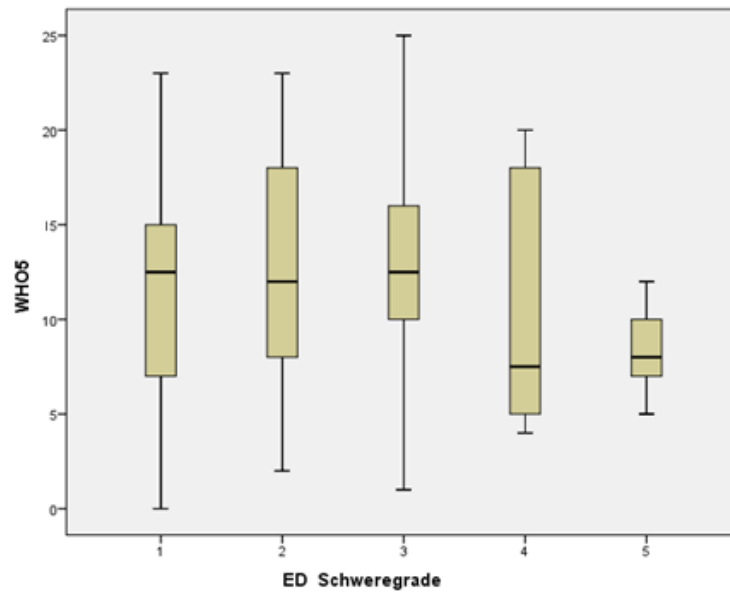


Abb. 6: WHO-5-Score der einzelnen Subgruppen

3.2.5 Depression

Beruhend auf der Auswertung des MDI konnte bei 12 Patienten eine Depression festgestellt werden, was 12,8% der gesamten Studienteilnehmer entspricht. Davon litten 3 an einer milden, 1 an einer moderaten, und 8 an einer schweren Ausprägung. Der durchschnittlich erreichte Wert aller Teilnehmer lag bei $15,0 \pm 1,1$. Die Gruppe ohne ED lag bei $12,7 \pm 1,6$, mit ED $16,0 \pm 1,4$ und in den einzelnen Subgruppen wurden ähnliche Werte erreicht.

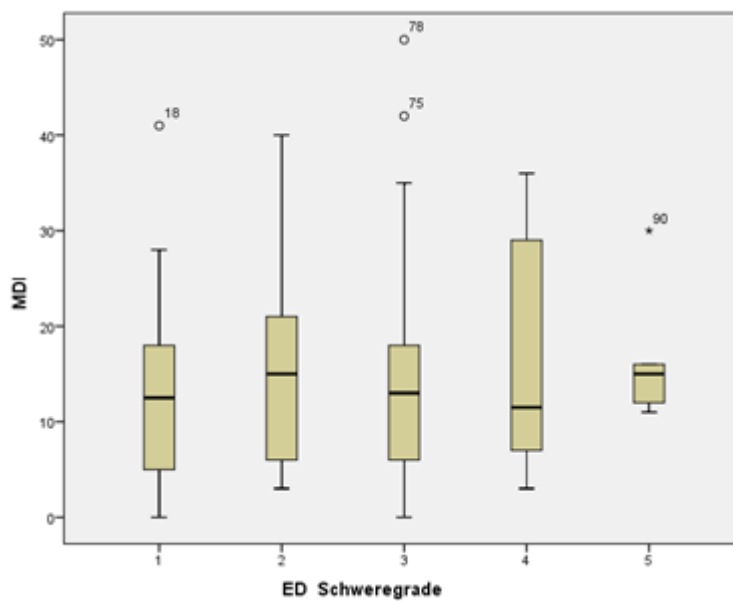


Abb. 7: MDI-Score der einzelnen Subgruppen

3.3 Vergleiche von Patienten mit und ohne erektile Dysfunktion

Die Ergebnisse der Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der ED und auch bei jenen, mit normaler erektiler Funktion, sind in den einzelnen Fragebögen (ESS, WHO-5 und MDI) ähnlich gewesen. Wie bereits erwähnt, gab es innerhalb der Subgruppen von Patienten mit ED keine Unterschiede bezüglich der anthropometrischen Parameter, dem Schweregrad der Schlafapnoe sowie dem Spektrum der Komorbiditäten.

Der Einzige Unterschied zu den Patienten mit normaler erektiler Funktion, war in den Subgruppen mit milder und mild-bis-moderater ED zu sehen (höheres Alter und höherer AHI).

3.4 Effekte der CPAP-Therapie

3.4.1 Follow-up und Compliance

Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei $7,0 \pm 0,4$ Monaten. Im Allgemeinen wurde eine gute durchschnittliche Nutzungszeit der CPAP-Geräte mit $5,5 \pm 0,2$ Stunden pro Nacht beobachtet. Es lagen keine großen Unterschiede in der Anwendungszeit zwischen den Patienten mit ED und ohne ED vor (**Abbildung 8**). Dennoch gab es einen signifikanten Anteil von Patienten, die ihr CPAP-Gerät nicht regelmäßig benutzt haben. Als nicht regelmäßig wurde eine durchschnittliche Nutzungsdauer von unter 5 Stunden angesehen. Dieser Gruppe wurden 31 Patienten zugeordnet, was 33,3% entspricht.

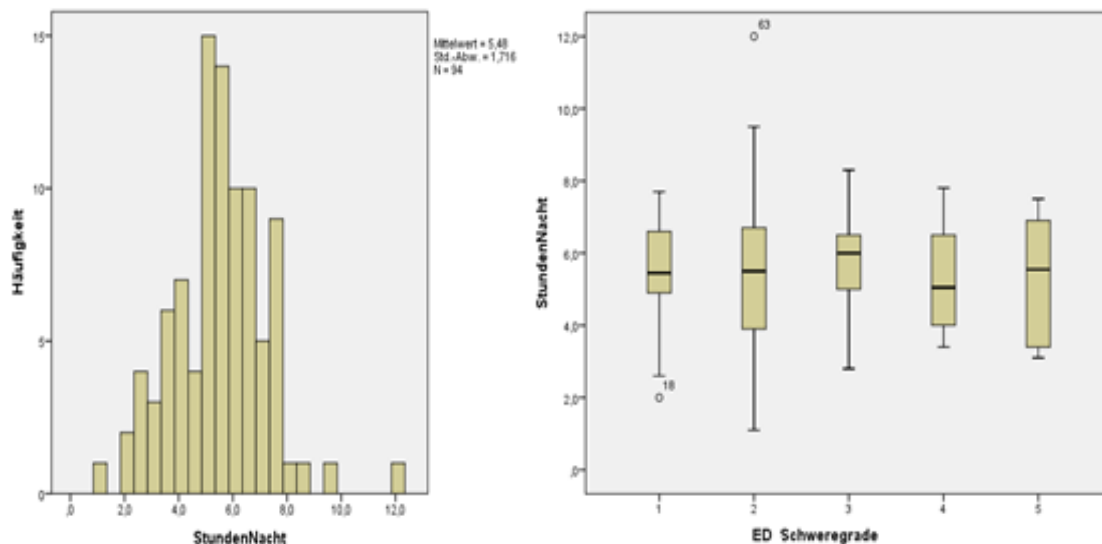


Abb. 8: Verteilungsmuster der Nutzungsdauer pro Nacht

3.4.2 Einfluss auf OSA

Die Polygraphien zum Zeitpunkt des Follow-Up haben deutlich gezeigt, wie positiv die CPAP-Therapie die OSA-relevanten Parameter und damit das Krankheitsbild beeinflussen. Eine durchschnittliche Reduktion des AHI auf $3,0 \pm 0,3/h$ und Erhöhung der minimalen SaO_2 auf $86,6 \pm 0,8\%$ bekräftigen diese Aussage ebenso wie ein Anstieg der mittleren SaO_2 auf $94,6 \pm 0,2\%$, und eine Reduzierung des Anteils der Gesamtschlafzeit unter 90 % SaO_2 von $2,7 \pm 0,8\%$ (**Tabelle 10**). Nur bei 2 Patienten konnte ein leicht erhöhter AHI von 10-15/h unter CPAP-Therapie festgestellt werden.

Tab. 10: Dauer des Follow-Up, CPAP-Compliance und die Ergebnisse der Polygraphie unter CPAP

| | Alle Patienten | Keine ED | Milde ED | Milde-bis-moderate ED | Moderate ED | Schwere ED |
|---|-----------------------|-----------------|-----------------|------------------------------|--------------------|-------------------|
| Anzahl an Patienten (n/%) | 94 / 100,0 | 30 / 31,9 | 34 / 36,2 | 18 / 19,1 | 6 / 6,4 | 6 / 6,4 |
| Follow-Up (Monate) | $7,0 \pm 0,4$ | $6,9 \pm 0,5$ | $7,1 \pm 0,6$ | $7,1 \pm 0,6$ | $7,9 \pm 2,0$ | $6,2 \pm 0,5$ |
| CPAP-Nutzung (Stunden/Nacht) | $5,5 \pm 0,2$ | $5,4 \pm 0,2$ | $5,5 \pm 0,4$ | $5,5 \pm 0,4$ | $5,3 \pm 0,7$ | $5,3 \pm 0,7$ |
| AHI (n/h) | $3,0 \pm 0,3$ | $2,7 \pm 0,4$ | $2,9 \pm 0,5$ | $2,9 \pm 0,5$ | $2,2 \pm 0,8$ | $4,0 \pm 1,3$ |
| SaO_2 mean (%) | $94,6 \pm 0,2$ | $95,0 \pm 0,2$ | $94,5 \pm 0,3$ | $94,5 \pm 0,3$ | $94,7 \pm 0,4$ | $95,4 \pm 0,5$ |
| SaO_2 min. (%) | $86,6 \pm 0,8$ | $87,6 \pm 1,6$ | $87,0 \pm 1,0$ | $87,0 \pm 1,0$ | $87,2 \pm 2,2$ | $87,7 \pm 1,4$ |
| $SaO_2 < 90\%$ (% von gesamter Schlafzeit) | $2,7 \pm 0,8$ | $1,5 \pm 0,6$ | $2,7 \pm 1,4$ | $2,7 \pm 1,4$ | $0,7 \pm 0,7$ | $2,0 \pm 1,0$ |

3.4.3 Einfluss auf ED

Bei Patienten mit milder und mild-bis-moderater Ausprägung einer erektilen Dysfunktion hat die CPAP-Therapie in der Nachbeobachtung keine Auswirkung auf die Ergebnisse des IIEF-5 gehabt. Im Gegensatz dazu konnte ein signifikanter Anstieg dieser Werte unter CPAP in den Subgruppen beobachtet werden, bei denen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine moderate oder schwere ED vorlag.

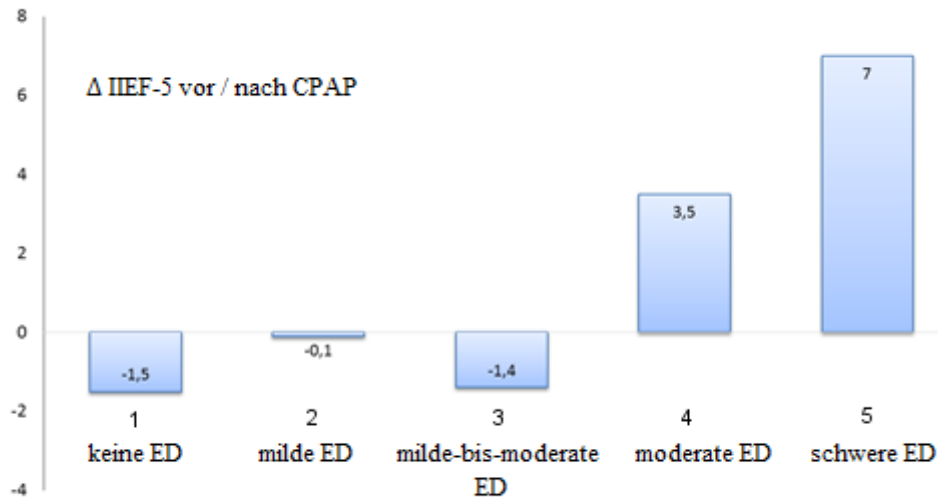


Abb. 9: Effekte der CPAP-Therapie auf die erektile Funktion

Gruppe 4 vs. Gruppe 1 und 3: $p < 0,05$

Gruppe 5 vs. Gruppe 1,2 und 3: $p < 0,01$

Der positive Effekt der CPAP-Therapie auf die ED hing tendenziell von einer guten CPAP-Compliance ab, sie trat hauptsächlich bei Patienten mit mehr als 5 Stunden CPAP-Anwendung pro Nacht auf, war jedoch statistisch nicht signifikant (**Abbildung 10**).

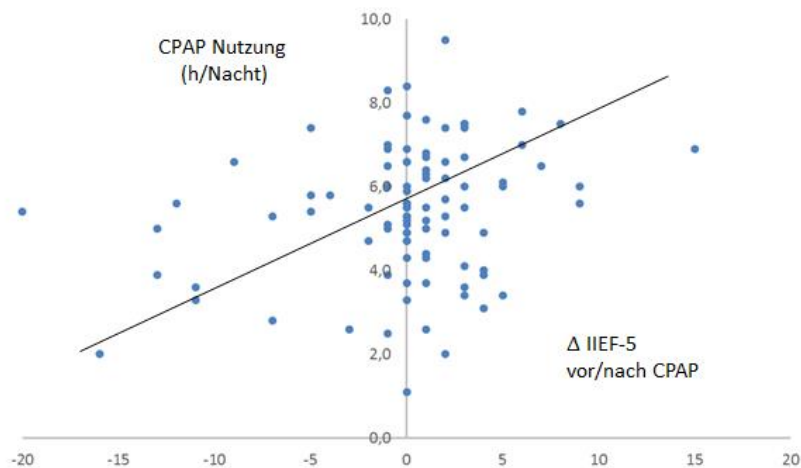


Abb. 10: CPAP Nutzung und Veränderung der erektilen Funktion

$$r = 0,201 / p = 0,053$$

Die Verbesserung der ED unter CPAP war mit Verbesserungen der Lebensqualität assoziiert ($p < 0,05$), im Gegensatz dazu nicht aber mit Verbesserungen von Tagesschläfrigkeit oder Depression.

3.4.4 Einfluss auf Tagesschläfrigkeit und Lebensqualität

Im Durchschnitt bewirkte die CPAP-Therapie eine bedeutende Reduzierung der Tagesschläfrigkeit. Diese Effekte konnten in allen Subgruppen, unabhängig vom Vorliegen einer ED und deren Ausprägung, beobachtet werden (**Abbildung 11**). Bis auf die Subgruppe mit mild-bis-moderater Ausprägung wurden in allen anderen Subgruppen höhere Scores im WHO-5 erreicht (**Abbildung 12**).

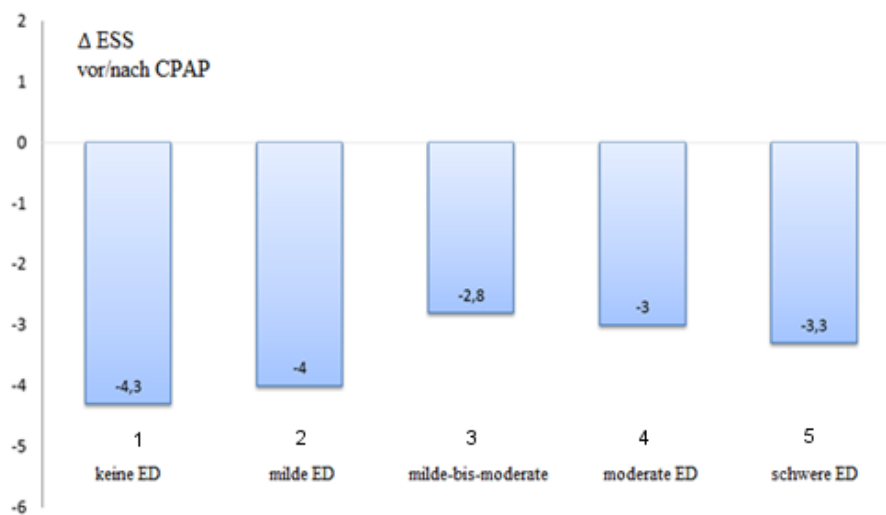


Abb. 11: Effekte der CPAP-Therapie auf die Tagesschläfrigkeit

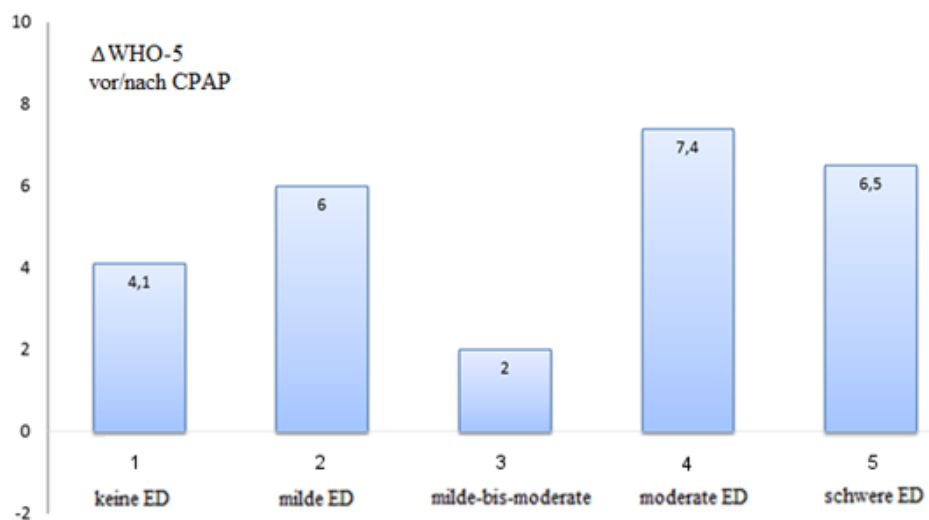


Abb. 12: Effekte der CPAP-Therapie auf die Lebensqualität

Gruppe 3 vs. Gruppe 2 and 4: $p < 0,05$

3.4.5 Einfluss auf Depression

Auch ein positiver Einfluss auf die Depression zeigte sich im Sinne eine Reduzierung der Summenscores im MDI bei den Nachsorgeuntersuchungen, mit Ausnahme der Subgruppe milde-bis-moderate ED.

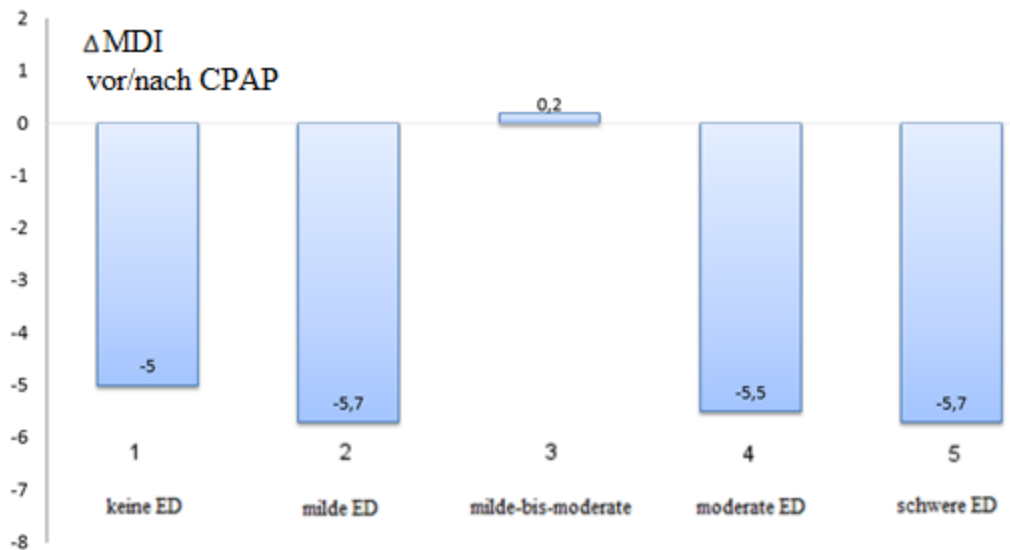


Abb. 13: Effekte der CPAP-Therapie auf die Depression

group 3 vs. 2: $p < 0.05$

4 Diskussion

4.1 Eigene Ergebnisse

Die Haupteckkenntnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen einerseits bei fast zwei Dritteln der untersuchten Männern mit schwerer Schlafapnoe eine hohe Prävalenz von erektiler Dysfunktion auf, andererseits aber auch eine positive Beeinflussung durch regelmäßige Anwendung der CPAP-Therapie und somit eine Verbesserung der erektilen Funktion bei jenen Patienten, die am schwersten davon betroffen gewesen sind.

Die von uns gefundene Prävalenz der ED bei Patienten mit OSA stimmt mit den Daten der Literatur überein (Margel et al. 2004; Heruti et al. 2005; Teloken et al. 2006; Jankowski et al. 2008; Budweiser et al. 2009).

In gewisser Weise entgegen unserer Erwartungen gab es im Großen und Ganzen keine Unterschiede bezüglich der Patientencharakteristika zwischen Patienten mit normaler erektiler Funktion und den einzelnen Subgruppen mit ED. Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass alle eingeschlossenen Patienten einen AHI größer 30 / h hatten. Und insofern schon auf Grund der Einschlusskriterien ein einheitliches Kollektiv dargestellt worden ist.

Im Detail konnte beobachtet werden, dass die positiven Auswirkungen der CPAP-Therapie im Trend abhängig von der nächtlichen Nutzungszeit gewesen sind, allerdings verpasste diese Beziehung knapp das Signifikanzniveau von $p < 0.05$. Verbesserungen in Bezug auf die erektile Dysfunktion konnten hauptsächlich bei jenen Patienten beobachtet werden, welche mindestens 5 Stunden pro Nacht ihre CPAP-Geräte benutzt haben.

Vermutlich wäre dies statistisch signifikant gewesen, wenn mehr Patienten mit moderater oder schwerer ED aufgenommen und in die Studie eingeschlossen worden wären (nur 12 Patienten gehörten zu diesen beiden Untergruppen).

Infolgedessen liegt nahe, dass die positiven Auswirkungen der CPAP-Therapie auf die erektile Funktion durch die Beseitigung der obstruktiven Schlafapnoe und den assoziierten nächtlichen Hypoxämien zurückzuführen ist.

Darüber hinaus kann nicht nur das Vorhandensein und der Schweregrad der OSA, sondern auch ihre Dauer eine wichtige Rolle bei der Entwicklung und Persistenz der ED bei diesen Patienten spielen. So ist es denkbar, dass Patienten mit langjähriger obstruktiver Schlafapnoe eine ED haben, die gegenüber CPAP "resistent" ist oder sein kann. Dieser Störfaktor ist natürlich sehr schwer zu quantifizieren und wurde in unserer Studie nicht berücksichtigt.

Außerdem konnten durch die CPAP-Anwendung die durchschnittlich erreichten Summenscores im ESS-, MDI- und WHO-5-Fragebogen verbessert werden. Die Verbesserung im WHO-5 ging parallel mit der Verbesserung der ED einher.

Somit könnte eine bessere Lebensqualität unter CPAP ein weiterer Faktor sein, der für die Verbesserung der erektilen Funktion verantwortlich ist. Auf der anderen Seite kann die Steigerung der Lebensqualität unter CPAP nicht die Ursache, sondern die Folge eines aktiveren und befriedigenderen Sexualverhaltens sein.

Die Verbesserungen im ESS und MDI gingen nicht parallel mit der Verbesserung der ED einher. Dies stimmt wiederum mit Daten aus der Literatur überein, die keinen Effekt einer medikamentösen antidepressiven Therapie auf die erektile Funktion bei OSA-Patienten trotz Verbesserungen ihrer Ergebnisse in Tests wie dem MDI zeigten (Taskin et al. 2010).

Wie bereits zu Beginn dieser Arbeit erwähnt, bringt man aktuell die hauptsächlich verantwortlichen pathophysiologischen Mechanismen mit der Endothelfunktion, den veränderten zirkulierenden Stickstoffmonoxid- und Endothelinwerten, und der damit einhergehenden Störung der Vasoreaktivität der penilen Gefäße in Verbindung (Kourembanas et al. 1991; Phillips et al. 1999; Ip et al. 2000; Kato et al. 2000; Goncalves et al. 2005; Budweiser et al. 2009).

Es scheint, dass erhöhter oxidativer Stress Einfluss auf dieses Gleichgewicht nimmt, welcher vermehrt bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe auftritt (Eisele et al. 2015). Direkte Beweise für diese Zusammenhänge konnten bislang noch nicht explizit in Studien am Menschen aufgezeigt werden, experimentelle Untersuchungen an Ratten bestärken jedoch diese Hypothese. In diesen Experimenten entwickelte sich bei den Versuchstieren durch eine Aktivierung der NADPH-Oxidase, was mit einer gesteigerten Produktion von Sauerstoffradikalen und einer darauffolgenden Beeinträchtigung der Aktivität der NO-Synthase einhergeht, eine erektile Dysfunktion. Die NO-Synthase ist ein Enzym, das die Bildung von Stickstoffmonoxid katalysiert, und folglich durch Suppression geringere Mengen NO produziert (Liu et al. 2012).

Auch bei Mäusen wurde eine ähnliche Verringerung des Corpus-Spongiosum-Drucks und der sexuellen Aktivität, sowie eine verminderte endotheliale NO-Synthase-Expression im erektilen Gewebe als Reaktion auf chronische intermittierende Hypoxie beobachtet (Soukhova-O'Hare et al. 2008).

4.2 Ergebnisse im Kontext anderer Studien

Auf den ersten Blick scheint es, als ob relativ ähnliche Beobachtungen im Rahmen einer vorhergehenden Studie von Budweiser et al. 2013 gemacht worden sind, allerdings bestehen wesentliche Unterschiede zwischen diesen beiden Studien.

Erstens hat sich das Patientenkollektiv jener Studie insoweit unterschieden, dass keine Einschlusskriterien bezüglich eines gewissen Schweregrades der OSA angewendet wurden, und somit jeder pathologische AHI, entsprechend aller Schweregrade der Schlafapnoe, mit eingeschlossen wurde. Im Gegensatz dazu wurden in der hier beschriebenen Studie nur Patienten mit schwerer Obstruktiver Schlafapnoe und einem dementsprechenden AHI von $\geq 30/h$ eingeschlossen.

Zweitens ist die Betrachtung der CPAP-Nutzungsdauer zu erwähnen. Während in der vorhergegangenen Studie die Nutzung und Nutzungsdauer anhand einer Befragung im Sinne einer subjektiven Selbsteinschätzung festgestellt worden ist, wurden in dieser Studie die eingebauten Betriebsstundenzähler der CPAP-Geräte ausgelesen, um eine objektive Messgröße zu erhalten, und subjektiv zu hohe Selbsteinschätzung zu relativieren (Rauscher et al. 1993).

Drittens, wurden in der Budweiser-Studie keine weiteren schlafmedizinischen Untersuchungen in der Nachbeobachtung durchgeführt. Dementsprechend war fraglich, ob alle Patienten auch eine erfolgreiche Unterdrückung ihrer obstruktiven Schlafapnoe unter der eingeleiteten CPAP-Therapie erlangt haben. In unserer Studie ist diese Effektivität anhand der Polygraphie in der Nachbeobachtung bestimmt worden und war insgesamt als gut zu beurteilen.

Viertens wurde zur Evaluation der erektilen Funktion die ausgeweitete Version des IIEF, der IIEF-15, verwendet. Dieser besitzt im Vergleich zum IIEF-5, welcher Anwendung in dieser Studie fand, andere Cut-off Werte für die Diagnose der erektilen Dysfunktion.

Fünftens konnten in der Studie von Budweiser et al. keine Verbesserungen der erektilen Funktion unter CPAP-Therapie beobachtet werden, wohingegen in dieser Studie eine deutliche Verbesserung bei Patienten mit moderater und schwerer ED aufgezeigt werden konnten.

Auch im Vergleich zu vorrausgegangenen Studien und deren Designs versucht diese Studie durch Veränderungen grundlegender Faktoren eine bessere Aussagekraft zu erreichen.

Das Multi-Center-Design ermöglicht eine einfachere Rekrutierung eines größeren Patientenlientels aus einem größeren Einzugsgebiet, und reduziert den Einfluss geographischer Einflüsse auf Populationen.

Außerdem sorgen längere Follow-Up-Zeiten für eine genauere Aussagekraft über den Erfolg der Therapie, und damit verbundene Manifestation von positiven Nebeneffekten, in diesem Fall bezüglich des allgemeinen Wohlbefindens und der Stimmungslage.

Ebenfalls tragen ein prospektiv gewähltes Studiendesign mit in diesem Fall polygraphischen Kontrollen der CPAP-Therapie und der damit verbundenen Objektivierung der adäquaten Therapie der OSAS im Follow-Up dazu bei.

4.3 Testtheoretische Grundlagen der eingesetzten Fragebögen

Insbesondere aufgrund der Verwendung von vier unterschiedlichen Fragebögen in dieser Studie, sollten die Ergebnisse kritisch betrachtet werden. Dies betrifft hauptsächlich die Validität, Sensitivität und Reliabilität dieser Fragebögen als Messinstrumente.

Was sich jedoch unabhängig von diesen Gütekriterien unserer Kontrolle entzieht, unabhängig von den Gütekriterien der Fragebögen, ist die Richtigkeit bzw. Ehrlichkeit der von den Studienteilnehmern abgegebenen Antworten beim Ausfüllen der Fragebögen. Je „brisanter“ die hinterfragten Informationen sind, in diesem Fall die Potenz und die sexuelle Aktivität betreffend, umso problematischer könnte dieser Faktor werden, auch wenn wir durch verschiedene Maßnahmen wie Anonymisierung, Diskretion in Form von verschlossenen Umschlägen, keiner Besprechung der Fragebogenergebnisse im Detail und ähnlichem versucht haben, die Rahmenbedingungen für ehrliche Antworten zu optimieren.

Auch zu erwähnen ist der im Rahmen von gruppenbasierten Beobachtungsstudien mögliche Hawthorne-Effekt (Gale 2004). Es ist möglich, dass einzelne Teilnehmer unserer Studie ihr natürliches Verhalten geändert und die Ergebnisse beeinflusst haben, weil sie wussten, dass sie beobachtet werden und Teil einer Studie sind.

4.3.1 IIEF- 5

Bei einem Cut-off-Wert von 21 sind im IIEF-5 die Unterscheidungskriterien mit einer Sensitivität von 98% und einer Spezifität von 88% am besten, oberhalb davon ist keine ED zu erwarten.

4.3.2 CRF

Die Verwendung dieser Form der Datenerhebung vereinfacht auch bei multizentrischen Studien den Ablauf, unter anderem durch Normierung der Datenerfassungen an unterschiedlichen Standorten, oder durch eine erleichterte und vereinfachte Übermittlungsform und Auswertung für die statistische Analyse, was eine Optimierung der Zusammenführung und Nachvollziehbarkeit bewirken kann. Für das Design der Case Report Form sollte sich an standardisierten Richtlinien orientiert werden, um nicht zu viel Ressourcen für unnötige Datenerhebungen und Verarbeitungen zu verschwenden (Bellary et al. 2014).

4.3.3 ESS

Die ESS erlaubt die differenzierteste Betrachtung der Tagesschläfrigkeit im Vergleich zu ähnlichen Fragebögen, und besitzt hohe Werte für Sensitivität von 93,5% und Spezifität von 100%, bei einem Cut-off-Wert von >10 (Johns 2000, Sander et al. 2016).

4.3.4 WHO-5

Die Bearbeitungs- und Auswertungszeiten des WHO-5 liegen bei etwa einer Minute, was eine ökonomische Alternative zu umfassender instrumentaler Diagnostik darstellt.

In einer systematischen Auswertung der Literatur konnten zufriedenstellende Validitäten sowohl für die Anwendung als Screening-Instrument bei Depression, als auch für die Ergebnismessung in klinischen Studien bestätigt werden (Topp et al. 2015).

4.3.5 MDI

Die Sensitivität des MDI variiert zwischen 86% und 92%, die Spezifität zwischen 82% und 86%.

Somit können sowohl die diagnostischen Algorithmen von ICD-10 und DSM-IV auf die einzelnen Items angewandt, als auch der Summenscore am Ende zur Diagnose verwendet werden (Bech et al. 2001).

Außerdem konnte eine angemessene interne und externe Validität bei Patientenkollektiven nachgewiesen werden, bei denen unterschiedlich schwere Formen der Depression, oder keine Depression vorhanden gewesen sind (Olsen et al. 2003).

Des Weiteren wurden unterschiedliche Auswertungssysteme der Polysomnographien und Polygraphien an den verschiedenen Standorten benutzt, die sich in Aufbau, Design und Anwendung zwar geringfügig unterscheiden, aber allesamt den gleichen Auswertungsrichtlinien unterliegen.

4.4 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie besitzt einige Limitationen, die im Anschluss diskutiert werden sollen.

Zum einen wurde in der Nachbeobachtung keine Polysomnographie, sondern eine Polygraphie durchgeführt. Dieser Umstand ist hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass gesetzliche Krankenkassen in Deutschland keine Kostenrückerstattung für eine Kontrolluntersuchung der CPAP-Therapie bei OSA im Schlaflabor, sprich eine stationäre Polysomnographie, leisten.

Außerdem ist zur Diagnosestellung und Beurteilung der schlafmedizinischen Parameter eine medizinische Auswertung und dementsprechendes Fachpersonal nötig, und unterliegt somit auch möglichen Fehlerquellen menschlichen Handelns im Sinne der Interrater-Variabilität.

Zum anderen wurden keine objektivierenden Maßnahmen zur Bestimmung der erektilen Dysfunktion durchgeführt. Beispielhaft dafür wäre eine nächtliche penile Tumescenz-Messung, die im Fall einer Potenzstörung Hilfestellung für die ursächlichen Probleme geben kann. Bei psychisch bedingten erektilen Dysfunktionen treten nächtliche Erektionen trotzdem auf, bei organischen jedoch nicht, was weitere Hinweise für die grundlegende Problematik liefern kann.

Für solche Messungen müssen jedoch gewisse technische Voraussetzungen in den Schlaflaboren gegeben sein. Da die notwendigen Messinstrumente aber in Deutschland nicht zum Standardinventar gehören, sind die Messungen bei einer Multi-Center-Studie mit unterschiedlichen Standpunkten schwieriger umzusetzen. Darüber hinaus stellen solche Messungen weitgehend tiefere Eingriffe in die Privatsphäre dar, als schon die subjektive Befragung mit sehr deutlich formulierten Fragen bezüglich der eigenen und der partnerschaftlichen Sexualität.

Das Fehlen einer Kontrollgruppe sollte ebenfalls kritisch betrachtet werden. Eine solche Kontrollgruppe würde entweder Patienten beinhalten, die eine Therapie generell verweigern, oder es müsste einem Kollektiv mit schwerer OSA die CPAP-Therapie für den Zeitraum der Nachbeobachtungszeit vorenthalten werden.

Bezüglich der Aufschiebung und somit Vorenthaltung der Einleitung einer CPAP-Therapie bei einem gleichwertigen Kollektiv von Patienten mit schwerer obstruktiver Schlafapnoe, nur um eine Kontrollgruppe etablieren zu können, sähe man sich zu Recht mit ethischen Kritikpunkten konfrontiert. Bei schweren Befunden der OSA und den damit einhergehenden bekannten Risiken für weitreichende Komorbiditäten und Komplikationen, inklusive erhöhte Morbidität und Mortalität, sind solche Studiendesigns nicht tragbar.

Mögliche Veränderungen im Studiendesign, welche eine Aussagekraft auf höherem Evidenzniveau erbringen könnten, wären randomisierte, doppelt verblindete Studien, was aber wiederum deutlich größere Mittel, finanzieller und struktureller Natur, erfordern würden. Ein solches Studiendesign sollte außerdem am ehesten mit einer zentralen Datenanalyse verbunden sein, sodass Auswertungs- und Übermittlungsprobleme auf ein Minimum reduziert werden, und ein einheitlicher Standard eingehalten werden kann.

Außerdem sollte somit der Anteil der Patienten, welche es nicht zum Einschluss in die finale Analyse gelangen, gering gehalten werden können. In Bezugnahme auf unsere Studie ist festzuhalten, dass wir zwar einen hohen Prozentsatz von Drop-Out-Patienten hatten, deren Charakteristika aber mit denjenigen der letztendlich eingeschlossenen Patienten vergleichbar waren. Insofern ist eine hierdurch verursachte Verzerrung der Ergebnisse nicht anzunehmen.

Ebenfalls könnte es z.B. in zukünftigen Studien sinnvoll sein, die pathophysiologischen Mechanismen, mit denen der Zusammenhang von ED und OSA aktuell beschrieben wird, durch zusätzliche, labormedizinische Untersuchungen im Rahmen von vorher / nachher Blutwerten mit Bestimmungen von NO- und Endothelinwerten parallel zu den hier erhobenen Parametern zu evaluieren. Schließlich könnten solche Untersuchungen noch genauerer Daten zur Schlafarchitektur enthalten (Anteil von REM-Schlaf, Schlaffragmentierung). Ergänzend könnten auch direkte Messungen der Endothelfunktion einbezogen werden.

4.5 Fazit

Abschließend ist zu sagen, dass die erektile Dysfunktion häufig bei Männern mit schwerer obstruktiver Schlafapnoe auftritt, und zumindest teilweise reversibel durch regelmäßig angewandte CPAP-Therapie bei den am schwersten betroffenen Patienten zu sein scheint.

Begleitende Verbesserungen der Lebensqualität könnten neben der Eliminierung der nächtlichen Hypoxie für den positiven Effekt der CPAP-Therapie auf die erektile Funktion verantwortlich sein. Unsere Beobachtungen sollten durch randomisiert kontrollierte Studien verifiziert werden.

5 Literaturverzeichnis

- Apostolo A, Vignati C, Brusoni D et al. Erectile dysfunction in heart failure: correlation with severity, exercise performance, comorbidities, and heart failure treatment. *J Sex Med* 2009; 2795–2805, DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01416.x
- Arruda-Olson AM, Olson LJ, Nehra A et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. Implications for understanding erectile dysfunction. *Herz* 2003; 298–303, DOI: 10.1007/s00059-003-2482-z
- Arzt M, Young T, Finn L et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 1447–1451, DOI: 10.1164/rccm.200505-702OC
- Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999; 84 (1): 50–56
- Bady E, Achkar A, Pascal S et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000; 55 (11): 934–939
- Ballester E, Badia JR, Hernandez L et al. Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 495–501, DOI: 10.1164/ajrccm.159.2.9804061
- Barvaux VA, Aubert G, Rodenstein DO. Weight loss as a treatment for obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2000; 435–452, DOI: 10.1053/smr.2000.0114
- Bech P, Rasmussen NA, Olsen LR et al. The sensitivity and specificity of the Major Depression Inventory, using the Present State Examination as the index of diagnostic validity. *J Affect Disord* 2001; 66 (2-3): 159–164
- Bech P, Timmerby N, Martiny K et al. Psychometric evaluation of the Major Depression Inventory (MDI) as depression severity scale using the LEAD (Longitudinal Expert Assessment of All Data) as index of validity. *BMC Psychiatry* 2015; 190, DOI: 10.1186/s12888-015-0529-3
- Beier KM, Bosinski H, Hartmann U, Loewit K. *Sexualmedizin*. München: Urban & Fischer; 2001
- Bellary S, Krishnankutty B, Latha MS. Basics of case report form designing in clinical research. *Perspect Clin Res* 2014; 159–166, DOI: 10.4103/2229-3485.140555
- Bloch KE, Schoch OD, Zhang JN et al. German version of the Epworth Sleepiness Scale. *Respiration* 1999; 66 (5): 440–447
- Brähler E, Zenger M, Kemper CJ. *Psychologische und sozialwissenschaftliche Kurzskalen*. Standardisierte Erhebungsinstrumente für Wissenschaft und Praxis. s.l.: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH amp; Co. KG; 2015
- Braun M, Wassmer G, Klotz T et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res* 2000; 305–311, DOI: 10.1038/sj.ijir.3900622

- Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J et al. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 1274–1280, DOI: 10.1164/rccm.200611-1588OC
- Budweiser S, Enderlein S, Jorres RA et al. Sleep apnea is an independent correlate of erectile and sexual dysfunction. *J Sex Med* 2009; 3147–3157, DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01372.x
- Budweiser S, Luigart R, Jorres RA et al. Long-term changes of sexual function in men with obstructive sleep apnea after initiation of continuous positive airway pressure. *J Sex Med* 2013; 524–531, DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02968.x
- Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung. BUB-Richtlinie/ Anlage A (Polygraphie und Polysomnographie). BAnz. vom 10.11.2004
- Chan ASL, Lee RWW, Cistulli PA. Dental appliance treatment for obstructive sleep apnea. *Chest* 2007; 693–699, DOI: 10.1378/chest.06-2038
- Collard P, Pieters T, Aubert G et al. Compliance with nasal CPAP in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med Rev* 1997; 1 (1): 33–44
- Davies RJ, Stradling JR. The epidemiology of sleep apnoea. *Thorax* 1996; 51 Suppl 2: S65-70
- Davis-Joseph B, Tiefer L, Melman A. Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. *Urology* 1995; 45 (3): 498–502
- Delguste P, Rodenstein DO. Compliance, education, monitoring in the treatment of obstructive sleep apnea by nasal continuous positive airway pressure. *Sleep* 2000; 23 Suppl 4: S158-60
- Duran J, Esnaola S, Rubio R et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 685–689, DOI: 10.1164/ajrccm.163.3.2005065
- Eisele H-J, Markart P, Schulz R. Obstructive Sleep Apnea, Oxidative Stress, and Cardiovascular Disease: Evidence from Human Studies. *Oxid Med Cell Longev* 2015, DOI: 10.1155/2015/608438
- Ferguson KA, Ono T, Lowe AA et al. A randomized crossover study of an oral appliance vs nasal-continuous positive airway pressure in the treatment of mild-moderate obstructive sleep apnea. *Chest* 1996; 109 (5): 1269–1275
- Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Res Bull* 2003; 61 (1): 87–92
- Fittschen B. Compliance. In: Schwarzer R, Jerusalem M., Weber H, Hrsg. *Gesundheitspsychologie von A bis Z*. Göttingen: Hogrefe-Verlag für Psychologie; 2002: 60–64
- Fitzpatrick R, Fletcher A, Gore S et al. Quality of life measures in health care. I: Applications and issues in assessment. *BMJ* 1992; 305 (6861): 1074–1077
- Gale EAM. The Hawthorne studies-a fable for our times? *QJM* 2004; 97 (7): 439–449
- George CFP. Sleep apnea, alertness, and motor vehicle crashes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 954–956, DOI: 10.1164/rccm.200605-629PP

- Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, DOI: 10.1002/14651858.CD001106.pub3
- Goncalves MA, Guilleminault C, Ramos E et al. Erectile dysfunction, obstructive sleep apnea syndrome and nasal CPAP treatment. *Sleep Med* 2005; 333–339, DOI: 10.1016/j.sleep.2005.03.001
- Goncalves SC, Martinez D, Gus M et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest* 2007; 1858–1862, DOI: 10.1378/chest.07-1170
- Gratzke C, Angulo J, Chitaley K et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010; 445–475, DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01624.x
- Guilleminault C, Eldridge FL, Tilkian A et al. Sleep apnea syndrome due to upper airway obstruction: a review of 25 cases. *Arch Intern Med* 1977; 137 (3): 296–300
- Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976; 465–484, DOI: 10.1146/annurev.me.27.020176.002341
- Hader C, Sanner B, Rasche K. Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom--Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 566–569, DOI: 10.1055/s-2004-820546
- Hartmann U. Sexuelle Funktionsstörungen. Psychosomatische Aspekte bei Erektionsstörungen. *Deutsches Ärzteblatt* 2000; 97 (10): 615–619
- He J, Kryger MH, Zorick FJ et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94 (1): 9–14
- Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T et al. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2004; 23 (2): 255–262
- Heruti R, Shochat T, Tekes-Manova D et al. Association between erectile dysfunction and sleep disorders measured by self-assessment questionnaires in adult men. *J Sex Med* 2005; 543–550, DOI: 10.1111/j.1743-6109.2005.00072.x
- Hirshkowitz M, Karacan I, Arcasoy MO et al. Prevalence of sleep apnea in men with erectile dysfunction. *Urology* 1990; 36 (3): 232–234
- Hoekema A, Stel A-L, Stegenga B et al. Sexual function and obstructive sleep apnea-hypopnea: a randomized clinical trial evaluating the effects of oral-appliance and continuous positive airway pressure therapy. *J Sex Med* 2007; 1153–1162, DOI: 10.1111/j.1743-6109.2006.00341.x
- Horner RL, Brooks D, Kozar LF et al. Immediate effects of arousal from sleep on cardiac autonomic outflow in the absence of breathing in dogs. *J Appl Physiol* (1985) 1995; 79 (1): 151–162
- Hornyak M, Cejnar M, Elam M et al. Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man. *Brain* 1991; 114 (Pt 3): 1281–1295
- Ip MS, Lam B, Chan LY et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 2166–2171, DOI: 10.1164/ajrccm.162.6.2002126

- Ip MSM, Tse H-F, Lam B et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 348–353, DOI: 10.1164/rccm.200306-767OC
- Jankowski JT, Seftel AD, Strohl KP. Erectile dysfunction and sleep related disorders. *J Urol* 2008; 837–841, DOI: 10.1016/j.juro.2007.10.024
- Janson C, Noges E, Svedberg-Randt S et al. What characterizes patients who are unable to tolerate continuous positive airway pressure (CPAP) treatment? *Respir Med* 2000; 94 (2): 145–149
- Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R et al. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet* 1999; 2100–2105, DOI: 10.1016/S0140-6736(98)10532-9
- Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol* 2000; 163 (2): 460–463
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14 (6): 540–545
- Johns MW. Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1994; 17 (8): 703–710
- Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res* 2000; 9 (1): 5–11
- Jokic R, Klimaszewski A, Crossley M et al. Positional treatment vs continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1999; 115 (3): 771–781
- Jung R, Berger W. Funfzig Jahre EEG. Hans Bergers Entdeckung des Elektrenkephalogramms und seine ersten Befunde 1924--1931. *Arch Psychiatr Nervenkr* (1970) 1979; 227 (4): 279–300
- Karacan I, Karatas M. Erectile dysfunction in sleep apnea and response to CPAP. *J Sex Marital Ther* 1995; 239–247, DOI: 10.1080/00926239508414643
- Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102 (21): 2607–2610
- Katragadda S, Xie A, Puleo D et al. Neural mechanism of the pressor response to obstructive and nonobstructive apnea. *J Appl Physiol* (1985) 1997; 83 (6): 2048–2054
- Kockott G. Diagnostik und Therapie sexueller Funktionsstörungen. In: Haas S, Hartwich P, Hrsg. Sexuelle Störungen und Probleme bei psychisch Kranken. Sternenfels: Wiss. und Praxis; 2002
- Kourembanas S, Marsden PA, McQuillan LP et al. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest* 1991; 1054–1057, DOI: 10.1172/JCI115367
- Kribbs NB, Pack AI, Kline LR et al. Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 1162–1168, DOI: 10.1164/ajrccm/147.5.1162

- Langer D, Hartmann U. Psychosomatik der Impotenz. Stuttgart: Enke; 1992
- Lattimore JL, Wilcox I, Skilton M et al. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation. *Thorax* 2006; 491–495, DOI: 10.1136/thx.2004.039164
- Lavie P. Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population: a significant relationship with excessive daytime sleepiness. *Sleep* 1983; 6 (4): 312–318
- Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Rida Z et al. Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J* 1992; 5 (3): 301–307
- Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R et al. Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. *J Sex Med* 2004; 35–39, DOI: 10.1111/j.1743-6109.2004.10106.x
- Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J et al. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, DOI: 10.1002/14651858.CD004435.pub2
- Lin H-S, Prasad AS, Pan C-JG et al. Factors associated with noncompliance to treatment with positive airway pressure. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 69–72, DOI: 10.1001/archotol.133.1.69
- Liu K, Liu X-S, Xiao L et al. NADPH oxidase activation: a mechanism of erectile dysfunction in a rat model of sleep apnea. *J Androl* 2012; 1186–1198, DOI: 10.2164/jandrol.112.016642
- Margel D, Tal R, Livne PM et al. Predictors of erectile function improvement in obstructive sleep apnea patients with long-term CPAP treatment. *Int J Impot Res* 2005; 186–190, DOI: 10.1038/sj.ijir.3901268
- Margel D, Cohen M, Livne PM et al. Severe, but not mild, obstructive sleep apnea syndrome is associated with erectile dysfunction. *Urology* 2004; 545–549, DOI: 10.1016/j.urology.2003.10.016
- McArdle N, Devereux G, Heidarnajad H et al. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 1108–1114, DOI: 10.1164/ajrccm.159.4.9807111
- Mooe T, Rabben T, Wiklund U et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996; 109 (3): 659–663
- Müller TH, Paterok B. Schlaf erfolgreich trainieren. Ein Ratgeber zur Selbsthilfe. 2. Aufl. Göttingen [u.a.]: Hogrefe; 2014
- Ohike Y, Kozaki K, Iijima K et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure--possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circ J* 2005; 69 (2): 221–226
- Olsen LR, Jensen DV, Noerholm V et al. The internal and external validity of the Major Depression Inventory in measuring severity of depressive states. *Psychol Med* 2003; 33 (2): 351–356
- Olson EJ, Simon PM. Sleep-wake cycles and the management of respiratory failure. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2 (6): 500–506

- Orth M, Kotterba S, Walther JW et al. Langzeit-Compliance der CPAP-Therapie--aktueller Stand, Prädiktoren und Interventionsmöglichkeiten. *Pneumologie* 2006; 480–484, DOI: 10.1055/s-2006-944234
- Orth M, Rasche K, Ullrich HU et al. Langzeitakzeptanz der n-CPAP-Therapie bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen. *Pneumologie* 1995; 49 Suppl 1: 212–215
- Penzel T, Peter JH. Diagnostik von Schlafstörungen und von schlafmedizinischen Erkrankungen--eine Übersicht. *Biomed Tech (Berl)* 2003; 48 (3): 47–54
- Perimenis P, Karkoulas K, Markou S et al. Erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea syndrome: a randomized study of the efficacy of sildenafil and continuous positive airway pressure. *Int J Impot Res* 2004; 256–260, DOI: 10.1038/sj.ijir.3901219
- Peter JH, Koehler U, Grote L et al. Manifestations and consequences of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995; 8 (9): 1572–1583
- Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999; 17 (1): 61–66
- Poirier P, Giles TD, Bray GA et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 898–918, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016
- Rasche K. Nächtliche Hypoxämien bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung. Stuttgart, New-York: Thieme; 1996
- Rauscher H, Formanek D, Popp W et al. Self-reported vs measured compliance with nasal CPAP for obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103 (6): 1675–1680
- Rechtschaffen A, Kales A, University of California LABIS. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. NIH publication. U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1968
- Rhoden EL, Teloken C, Sogari PR et al. The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2002; 245–250, DOI: 10.1038/sj.ijir.3900859
- Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N3. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res* 2002; 226–244, DOI: 10.1038/sj.ijir.3900857
- Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999; 11 (6): 319–326
- Rosen RC, Riley A, Wagner G et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49 (6): 822–830
- Sander C, Hegerl U, Wirkner K et al. Normative values of the Epworth Sleepiness Scale (ESS), derived from a large German sample. *Sleep Breath* 2016; 1337–1345, DOI: 10.1007/s11325-016-1363-7

- Sanner B, Hader C, Rasche K. Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS)--Therapie. Dtsch Med Wochenschr 2004; 570–576, DOI: 10.1055/s-2004-820547
- Schmidt HS, Wise HA2. Significance of impaired penile tumescence and associated polysomnographic abnormalities in the impotent patient. J Urol 1981; 126 (3): 348–352
- Schulz H, Hrsg. Kompendium Schlafmedizin. Für Ausbildung, Klinik und Praxis. Landsberg/Lech: ecomed; 2001
- Schulz R, Eisele H-J, Reichenberger F et al. Obstruktive Schlaf-Apnoe und metabolisches Syndrom. Pneumologie 2008; 88–91, DOI: 10.1055/s-2007-996175
- Schulz R, Schmidt D, Blum A et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. Thorax 2000; 55 (12): 1046–1051
- Schulz R, Grebe M, Eisele H-J et al. Vaskuläre Folgeerkrankungen bei obstruktiver Schlafapnoe. Med Klin (Munich) 2006; 321–327, DOI: 10.1007/s00063-006-1041-9
- Selvin E, Burnett AL, Platz EA. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. Am J Med 2007; 151–157, DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.06.010
- Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep 1996; 19 (2): 156–177
- Smith I, Lasserson TJ, Wright J. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. Cochrane Database Syst Rev 2006, DOI: 10.1002/14651858.CD003002.pub2
- Sommer UJ, Heiser C, Gahleitner C et al. Tonsillectomy with Uvulopalatopharyngoplasty in Obstructive Sleep Apnea. Dtsch Arztebl Int 2016; 1–8, DOI: 10.3238/arztebl.2016.0001
- Soukhova-O'Hare GK, Shah ZA, Lei Z, Nozdrachev AD, Rao CV, Gozal D. Erectile dysfunction in a murine model of sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178(6) : 644-50.
- Souter MA, Stevenson S, Sparks B et al. Upper airway surgery benefits patients with obstructive sleep apnoea who cannot tolerate nasal continuous positive airway pressure. J Laryngol Otol 2004; 270–274, DOI: 10.1258/002221504323012003
- Sperling H, Lummen G, Schneider T et al. Neue Therapieoptionen zur Behandlung der erektilen Dysfunktion. Medikamentöse und nichtmedikamentöse Möglichkeiten. Herz 2003; 314–324, DOI: 10.1007/s00059-003-2472-1
- Stief CG, Hartmann U, Höfner K, Jonas U. Erektile Dysfunktion und Therapie. Berlin: Springer-Verlag; 1997
- Stradling JR. Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history. Thorax 1995; 50 (6): 683–689
- Strollo PJ, Soose RJ, Maurer JT et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. N Engl J Med 2014; 139–149, DOI: 10.1056/NEJMoa1308659
- Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet 1981; 1 (8225): 862–865

- Szymanski FM, Filipiak KJ, Hryniewicz-Szymanska A et al. The high risk of obstructive sleep apnea--an independent risk factor of erectile dysfunction in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *J Sex Med* 2011; 1434–1438, DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.02075.x
- Taskin U, Yigit O, Acioglu E et al. Erectile dysfunction in severe sleep apnea patients and response to CPAP. *Int J Impot Res* 2010; 134–139, DOI: 10.1038/ijir.2009.54
- Teloken PE, Smith EB, Lodowsky C et al. Defining association between sleep apnea syndrome and erectile dysfunction. *Urology* 2006; 1033–1037, DOI: 10.1016/j.urology.2005.11.040
- Topp CW, Ostergaard SD, Sondergaard S et al. The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom* 2015; 167–176, DOI: 10.1159/000376585
- Tsara V, Amfilochiou A, Papagrigrakis MJ et al. Guidelines for diagnosis and treatment of sleep-related breathing disorders in adults and children. Definition and classification of sleep related breathing disorders in adults: different types and indications for sleep studies (Part 1). *Hippokratia* 2009; 13 (3): 187–191
- Tsara V, Amfilochiou A, Papagrigrakis MJ et al. Guidelines for diagnosing and treating sleep related breathing disorders in adults and children (Part 2: treatment). *Hippokratia* 2009; 13 (4): 247–252
- Verse T, Hormann K. The surgical treatment of sleep-related upper airway obstruction. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 216–221, DOI: 10.3238/arztebl.2010.0216
- Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 173–178, DOI: 10.1513/pats.200708-119MG
- Wenzel S, Smith E, Leiacker R et al. Effektivitat und Langzeit-Compliance der Therapie mit Rückenlage-Verhinderungsweste bei obstruktiver Schlafapnoe. *Laryngorhinootologie* 2007; 579–583, DOI: 10.1055/s-2007-966179
- Wild MR, Engleman HM, Douglas NJ et al. Can psychological factors help us to determine adherence to CPAP? A prospective study. *Eur Respir J* 2004; 461–465, DOI: 10.1183/09031936.04.00114603
- Wolkove N, Baltzan M, Kamel H et al. Long-term compliance with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Can Respir J* 2008; 15 (7): 365–369
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 (9): 1217–1239
- Zias N, Bezwada V, Gilman S et al. Obstructive sleep apnea and erectile dysfunction: still a neglected risk factor? *Sleep Breath* 2009; 3–10, DOI: 10.1007/s11325-008-0212-8
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. 2nd ed. Rochester: ASDA; 2005
- Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen. Regeln, Technologie und technische Spezifikationen. Heidelberg, Neckar: Steinkopff; 2007

Diagnostic classification of sleep and arousal disorders. 1979 first edition. Association of Sleep Disorders Centers and the Association for the Psychophysiological Study of Sleep. *Sleep* 1979; 2 (1): 1–154

NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993; 270 (1): 83–90

S1-Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Thieme Verlag, September 2012, AWMF-Registernummer: 030/112

S3-Leitlinie. Somnologie 2009; 1–160, DOI: 10.1007/s11818-009-0430-8

6 Zusammenfassung

Erektile Dysfunktion (ED) ist bei obstruktiver Schlafapnoe (OSA) weit verbreitet, die Wirkung der CPAP-Therapie (Continuous Positive Airway Pressure) auf die erektile Funktion wurde bei diesen Patienten jedoch noch nicht gründlich untersucht.

94 Männer mit schwerer OSA (mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index ≥ 30 / h) wurden prospektiv auf das Vorhandensein von ED vor und nach 6-12 Monaten CPAP-Therapie untersucht. Die verkürzte Version des International Index of Erectile, der IIEF-5, wurde verwendet, um die erektile Funktion zu bewerten. Darüber hinaus wurden alle Studienteilnehmer durch Standardfragebögen zur Tagesmüdigkeit (Epworth Sleepiness Scale), Lebensqualität (WHO Wellbeing 5 Fragebogen) und Depression (Major Depression Inventory) befragt.

Eine ED, die durch einen IIEF-5-Score von ≤ 21 definiert wurde, wurde bei 64 Patienten beobachtet (entsprechend 68,1%). Die CPAP-Behandlung verbesserte die erektile Funktion bei Patienten mit moderater und schwerer ED signifikant. Dieser Effekt hing tendenziell von einer guten CPAP-Compliance ab und war mit größeren Verbesserungen der Lebensqualität betroffener Patienten verbunden.

Eine ED ist bei Männern mit schwerer OSA sehr häufig und kann bei den am stärksten betroffenen Patienten durch eine Langzeit-CPAP-Therapie zumindest teilweise rückgängig gemacht werden. Die positive Wirkung auf die erektile Funktion kann von der CPAP-Compliance abhängen und wird von Verbesserungen der Lebensqualität begleitet. Randomisierte kontrollierte Studien sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

7 Summary

Erectile dysfunction (ED) is highly prevalent in obstructive sleep apnea (OSA), however, the effect of continuous positive airway pressure (CPAP) therapy on erectile function has not yet been thoroughly investigated in these patients.

94 men with severe OSA (i.e. with an Apnea-hypopnea-index ≥ 30 /h of sleep) were prospectively evaluated for the presence of ED before and after 6-12 months of CPAP therapy. The abbreviated version of the International Index of Erectile Function, i.e. the IIEF-5, was used to rate erectile function. Furthermore, all study participants responded to standard questionnaires of daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Scale), quality of life (WHO Wellbeing 5 questionnaire) and depression (Major Depression Inventory).

ED as defined by an IIEF-5 score of ≤ 21 was observed in 64 patients (i.e. 68,1%). CPAP treatment significantly improved erectile function in those patients suffering from moderate and severe ED. This effect tended to depend on good CPAP compliance and was associated with larger improvements of quality of life in affected patients.

ED is very frequent in men with severe OSA and can at least partly be reversed by long-term CPAP therapy in most seriously affected patients. The beneficial effect on erectile function may depend on CPAP compliance and is accompanied by improvements of quality of life. Randomized controlled trials are needed to confirm these findings.

8 Abkürzungsverzeichnis

| | | |
|-------------------|---|--|
| Abb. | : | Abbildung |
| AHI | : | Apnoe Hypopnoe Index |
| ANOVA | : | Analysis of variance |
| ASDA | : | American Sleep Disorders Association |
| BMI | : | Body Mass Index |
| CRF | : | Case Report Form |
| CPAP | : | Continuous Positive Airway Pressure |
| DGP | : | Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin |
| DGSM | : | Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin |
| DSM | : | Diagnostik and Statistical Manual of Mental Disorders |
| ED | : | Erektile Dysfunktion |
| EEG | : | Elektroenzephalografie |
| EMG | : | Elektromyografie |
| EOG | : | Elektrookulografie |
| ESS | : | Epworth Sleepiness Scale |
| GERSAN | : | German Sleep Apnea Network |
| HbA _{1c} | : | Glykohämoglobin |
| ICD | : | International Classification of Diseases and Related Health Problems |
| ICSD | : | International Classification of Sleep Disorders |
| IIEF | : | International Index of erectile Function |

| | | |
|------------------|---|--|
| KHK | : | Koronare Herzkrankheit |
| MDI | : | Major Depression Inventory |
| MMAS | : | Massachusetts Male Aging Study |
| NCHS | : | National Centre for Health Statistics |
| nCPAP | : | nasal Continuous Positive Airway Pressure |
| NHANES | : | National Health and Nutrition Examination Survey |
| NIH | : | National Institute of Health |
| NREM | : | Non-Rapid Eye Movement |
| NO | : | Stickstoffmonoxid |
| OSA | : | Obstruktiv Schlafapnoe |
| OSAS | : | Obstruktives Schlafapnoesyndrom |
| pAVK | : | periphere Arterielle Verschlusskrankheit |
| PG | : | Polygraphie |
| PSA | : | Prostata-spezifisches Antigen |
| PSG | : | Polysomnographie |
| REM | : | Rapid Eye Movement |
| RERA | : | Respiratory Effort Related Arousals |
| RDI | : | Respiratory Disturbance Index |
| SaO ₂ | : | Sauerstoffsättigung |
| SBAS | : | Schlafbezogene Atmungsstörungen |
| Tab. | : | Tabelle |
| TE-UPPP | : | Tonsillektomie mit gleichzeitiger Uvulopalatopharyngoplastik |
| TSH | : | Thyreoida-stimulierendes Hormon |

UKGM : Universitätsklinikum Gießen und Marburg

WHO : World Health Organisation

z.B. : Zum Beispiel

9 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Atemfluss und Thoraxexkursionen als Ausdruck der Atemanstrengung bei verschiedenen Hypopnoe- und Apnoetypen (leicht geänderte Version von Hader et al. 2004)
- Abb. 2:** Pathophysiologische Zusammenhänge zwischen OSA und ED (leicht geänderte Version von Zias et al. 2009)
- Abb. 3:** Ausprägungen der ED im Kollektiv (n / %), 1 = keine ED (30 / 31,9%), 2 = milde ED (34 / 36,2%), 3 = mild-bis-moderat (18 / 19,1%), 4 = moderat (6 / 6,4%), 5 = schwer (6 / 6,4%)
- Abb. 4:** IIEF-5 Score der einzelnen Subgruppen
- Abb. 5:** ESS-Score der einzelnen Subgruppen
- Abb. 6:** WHO-5-Score der einzelnen Subgruppen
- Abb. 7:** MDI-Score der einzelnen Subgruppen
- Abb. 8:** Verteilungsmuster der Nutzungsdauer pro Nacht
- Abb. 9:** Effekte der CPAP-Therapie auf die erektile Funktion
- Abb. 10:** CPAP Nutzung und Veränderung der erektilen Funktion
- Abb. 11:** Effekte der CPAP-Therapie auf die Tagesschläfrigkeit
- Abb. 12:** Effekte der CPAP-Therapie auf das allgemeine Wohlbefinden
- Abb. 13:** Effekte der CPAP-Therapie auf den MDI

10 Tabellenverzeichnis

| | |
|-----------------|---|
| Tab. 1: | Schweregrade der obstruktiven Schlafapnoe (AASM) |
| Tab. 2: | Psychische Ursachen einer erektilen Dysfunktion (Hartmann 2000, Kockott 2002) |
| Tab. 3: | Empfehlung zur Qualitätssicherung der Polysomnographie des Bundesministeriums für Gesundheit (BAnz. 2004) |
| Tab. 4: | Klassifikation der ED anhand des IIEF-5 |
| Tab. 5: | Anthropometrische Daten |
| Tab. 6: | Ergebnisse der Polysomnographie |
| Tab. 7: | Komorbiditäten |
| Tab. 8: | Charakteristika der Drop-Out-Patienten |
| Tab. 9: | Zuordnung der Subgruppen der ED |
| Tab. 10: | Dauer des Follow-Up, CPAP-Compliance und die Ergebnisse der Polygraphie unter CPAP |

11 Anhang

11.1 Fragebögen

1. International Index of Erectile Function 5 (IIEF-5)
2. WHO-5 Fragebogen zum Wohlbefinden (WHO-5)
3. Epworth Sleepiness Scale (ESS)
4. Major Depression Inventory (MDI)

11.1.1 International Index of Erectile Function (IIEF-5)

Name des Patienten:

Datum der Beurteilung:

Anleitung für den Patienten

Die sexuelle Gesundheit ist ein wichtiges Bestandteil des gesamten körperlichen und gefühlsbezogenen Wohlbefindens eines Menschen. Die erektile Dysfunktion ist eine Form von sehr verbreiteten sexuellen Störungen. Es gibt bei erektiler Dysfunktion viele unterschiedliche Möglichkeiten der Behandlung. Dieser Fragebogen soll Ihnen und Ihrem Arzt helfen, eine mögliche erektile Dysfunktion bei Ihnen zu erkennen und gegebenenfalls Behandlungsmöglichkeiten zu besprechen.

Für jede Frage sind mehrere Antworten vorgegeben, aus denen Sie bitte diejenige auswählen, die auf Sie am ehesten zutrifft. Bitte geben Sie bei jeder Frage jeweils nur eine Antwort.

1. Wie würden Sie Ihre Zuversicht einschätzen, eine Erektion zu bekommen und zu behalten?

| | | | | | |
|--|--|---------|---------------|-------|------------|
| | sehr gering oder nicht vorhanden | niedrig | mittel-mässig | gross | sehr gross |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

2. Wenn Sie bei sexueller Stimulation Erektionen hatten, wie oft waren Ihre Erektionen hart genug für die Penetration?

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|--|--|---|--------------------------|
| keine sexuelle Stimulation | fast nie oder nie | selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit) | manchmal (etwa die Hälfte der Zeit) | meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit) | fast immer oder immer |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

3. Wie oft waren Sie bei Geschlechtsverkehr in der Lage, Ihre Erektion aufrecht zu erhalten, nachdem Sie Ihre Partnerin penetriert hatten (in sie eingedrungen waren)?

| | | | | | |
|---|----------------------|--|--|---|--------------------------|
| keinen Geschlechtssv erkehr versucht | fast nie oder nie | selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit) | manchmal (etwa die Hälfte der Zeit) | meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit) | fast immer oder immer |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

4. Wie schwierig war es, beim Geschlechtsverkehr Ihre Erektion bis zur Vollendung des Geschlechtsverkehrs aufrechtzuerhalten?

| | | | | | |
|---|-----------------------|-------------------|-----------|---------------------------|--------------------|
| keinen Geschlechtssv erkehr versucht | äusserst schwierig | sehr schwierig | schwierig | ein bisschen schwierig | nicht schwierig |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

5. Wenn Sie versuchten, Geschlechtsverkehr zu haben, wie oft war er befriedigend für Sie?

| | | | | | |
|---|----------------------|--|--|---|--------------------------|
| keinen Geschlechtssv erkehr versucht | fast nie oder nie | selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit) | manchmal (etwa die Hälfte der Zeit) | meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit) | fast immer oder immer |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Punktzahl:

Wenn Sie 21 Punkte oder weniger erreicht haben, liegen Anzeichen für eine erektile Dysfunktion vor. Wenden Sie sich an Ihren Arzt.

11.1.2 WHO-5 Fragebogen zum Wohlbefinden



Psychiatric Research Unit
WHO Collaborating Centre in Mental Health

WHO (Fünf) - FRAGEBOGEN ZUM WOHLBEFINDEN (Version 1998)

Die folgenden Aussagen betreffen Ihr Wohlbefinden in den letzten zwei Wochen. Bitte markieren Sie bei jeder Aussage die Rubrik, die Ihrer Meinung nach am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten zwei Wochen gefühlt haben.

| <i>In den letzten zwei Wochen ...</i> | Die ganze Zeit | Meistens | Etwas mehr als die Hälfte der Zeit | Etwas weniger als die Hälfte der Zeit | Ab und zu | Zu keinem Zeitpunkt |
|---|----------------|----------|------------------------------------|---------------------------------------|-----------|---------------------|
| ... war ich froh und guter Laune | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| ... habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| ... habe ich mich energisch und aktiv gefühlt | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| ... habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| ... war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |

Punktberechnung

Der Rohwert kommt durch einfaches Addieren der Antworten zustande. Der Rohwert erstreckt sich von 0 bis 25, wobei 0 das geringste Wohlbefinden/niedrigste Lebensqualität und 25 grösstes Wohlbefinden, höchste Lebensqualität bezeichnen.

Den Prozentwert von 0 -100 erhält man durch Multiplikation mit 4. Der Prozentwert 0 bezeichnet das schlechteste Befinden, 100 das beste.

11.1.3 Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit

(Epworth Sleepiness Scale)

Datum:

Die folgende Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit:

Für wie wahrscheinlich halten Sie es, daß Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen?

Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

0 = würde *niemals* einnicken

1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken

2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken

3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken

| Situation | Wahrscheinlichkeit einzunicken |
|---|---|
| Im Sitzen lesend | ① ② ③ ④ |
| Beim Fernsehen | ① ② ③ ④ |
| Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag) | ① ② ③ ④ |
| Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause | ① ② ③ ④ |
| Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen | ① ② ③ ④ |
| Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten | ① ② ③ ④ |
| Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen | ① ② ③ ④ |
| Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen | ① ② ③ ④ |
| <i>Bitte nicht ausfüllen</i> | |
| Summe | |

11.1.4 Major Depression Inventory (MDI)



Psychiatric Research Unit
Frederiksberg General Hospital
Hillensdal - Denmark

Major (ICD-10) Depression Inventory - MDI

| | | | | | |
|------|--|---------|--|-------|--|
| Name | | Vorname | | Datum | |
|------|--|---------|--|-------|--|

Bei den folgenden Fragen geht es darum,
wie Sie sich in den letzten zwei Wochen gefühlt haben.

| Wieviel der Zeit ... | Ständig | Meistens | Etwas mehr als die Hälfte der Zeit | Etwas weniger als die Hälfte der Zeit | Ab und zu | Zu keinem Zeitpunkt |
|---|----------------------------|----------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1 haben Sie sich bedrückt oder traurig gefühlt? | 5 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |
| 2 hatten Sie kein Interesse an Ihren täglichen Aktivitäten? | 5 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |
| 3 hatten Sie das Gefühl, dass Ihnen Energie und Kräfte fehlen? | 5 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |
| 4 hatten Sie weniger Selbstvertrauen? | 5 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |
| 5 hatten Sie ein schlechtes Gewissen oder Schuldgefühle? | 5 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |
| 6 haben Sie gefühlt, dass das Leben nicht lebenswert ist? | 5 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |
| 7 fiel es Ihnen schwer, sich zu konzentrieren, z.B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen? | 5 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |
| 8a* fühlten Sie sich aussergewöhnlich rastlos? | 5 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |
| 8b* fühlten Sie sich passiver als sonst? | 5 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |
| 9 hatten Sie Schwierigkeiten, nachts zu schlafen? | 5 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |
| 10a* war Ihr Appetit schlechter als sonst? | 5 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |
| 10b* war Ihr Appetit grösser als sonst? | 5 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |
| Summe | | | | | | |

Auswertung

| Diagnose nach ICD-10: | | | | |
|--------------------------------|-----|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Ein Score von mindestens 4 bei | und | Ein Score von mindestens 3 bei | | |
| 2 der ersten 3 Items | + | 2 oder 3 der letzten sieben Items | Leichte Depression (mild) | <input type="checkbox"/> |
| 2 der ersten 3 Items | + | 4 der letzten sieben Items | Mittlere Depression (moderate) | <input type="checkbox"/> |
| alle drei ersten Items | + | 5 oder mehr der letzten sieben Items | Schwere Depression (severe) | <input type="checkbox"/> |

| | |
|--|---|
| Diagnosecode Anzahl der zutreffenden Hauptsymptome Items 1-3 (wenn Punktwert 4 oder 5) und der zutreffenden Nebensymptome Items 4-10b (wenn Punktwert mindestens 3). Beispiel für Kodierung von mittlerer Depression: 2/4 | / |
|--|---|

| | |
|---|--|
| MDI Depression score Summer der 10 Items. Je höher der Punktwert, je ausgeprägter ist die Depression. *Bei den Itempaaren 8a,b und 10a,b zählt jeweils nur das Item mit der höheren Punktzahl. | |
|---|--|

11.2 Case-Report-Form (CRF)

Case Report Formular

„Erektile Dysfunktion bei schwerer obstruktiver Schlaf-Apnoe :

Einfluss der CPAP-Therapie“

Visite 1 : Rekrutierung

Einschlusskriterien :

| | | |
|---|----|------|
| männliches Geschlecht | ja | nein |
| 18-80 Jahre | ja | nein |
| AHI \geq 30/h | ja | nein |
| stabile Beziehung mit Gelegenheit zum Sex | ja | nein |
| schriftliches Einverständnis für die Studie liegt vor | ja | nein |
| Ist der Patient für die Studie geeignet? | ja | nein |

Falls ja, Vergabe des

Patientencode -----/-----/-----

Datum -----/-----/-----

Unterschrift Untersucher -----

Case Report Formular

„Erektile Dysfunktion bei schwerer obstruktiver Schlaf-Apnoe :
Einfluss der CPAP-Therapie“

Visite 2 : Baseline Diagnostik

Patientencode -----/-----/-----

Anthropometrische Daten

Alter (Jahre) -----

BMI (kg/m²) -----

Polysomnographische Daten

AHI (n/h) -----

SaO₂ mean (%) -----

SaO₂ min (%) -----

SaO₂ < 90% (% TIB) -----

Daten der Fragebögen

Punktwert ESS (0-24) -----

Punktwert IIEF-5 (1-25) -----

Punktwert WHO-5 (0-25) -----

Punktwert MDI (0-50) -----

Einflussgrößen der erektilen Dysfunktion

Rauchen ja-----nein-----

Diabetes mellitus ja-----nein-----

Hyperlipidämie ja-----nein-----

arterielle Hypertonie ja-----nein-----

KHK ja-----nein-----

pAVK ja-----nein-----

Medikamente ja-----nein-----

falls ja, welche ? β -Blocker Wirkstoff----- Dosis-----

Datum -----/------/------

Unterschrift Untersucher -----

Case Report Formular

„Erektile Dysfunktion bei schwerer obstruktiver Schlaf-Apnoe :
Einfluss der CPAP-Therapie“

Visite 3 : Baseline Therapie

Patientencode -----/-----/-----

Therapie

keine ja-----nein-----

Polysomnographische Daten

AHI (n/h) -----

SaO₂ mean (%) -----

SaO₂ min (%) -----

SaO₂ < 90% (% TIB) -----

Datum -----/-----/-----

Unterschrift Untersucher -----

Case Report Formular

„Erektile Dysfunktion bei schwerer obstruktiver Schlaf-Apnoe :

Einfluss der CPAP-Therapie“

Visite 4 : Follow-up (nach 6-12 Monaten)

Patientencode -----/-----/-----

Therapie

keine ja-----nein-----

CPAP ja-----nein-----Einstellung-----

Compliance (falls Therapie erfolgt)

Betriebsstunden (h) -----

Gerätenutzung (h/Nacht) -----

Anthropometrische Daten

BMI (kg/m²) -----

Poly(somno)graphische Daten

AHI (n/h) -----

SaO₂ mean (%) -----

SaO₂ min (%) -----

SaO₂ < 90% (% TIB) -----

Daten der Fragebögen

Punktwert ESS (0-24) -----

Punktwert IIEF-5 (1-25) -----

Punktwert WHO-5 (0-25) -----

Punktwert MDI (0-50) -----

Einflussgrößen der erektilen Dysfunktion

Rauchen ja-----nein-----

Diabetes mellitus ja-----nein-----

Hyperlipidämie ja-----nein-----

arterielle Hypertonie ja-----nein-----

KHK ja-----nein-----

pAVK ja-----nein-----

Medikamente ja-----nein-----

falls ja, welche ? β -Blocker Wirkstoff----- Dosis-----

Datum -----/------/------

Unterschrift Untersucher -----

11.3 Studienaufklärung

Schriftliche Studien-Aufklärung

Sehr geehrte Patienten des Schlaflabors,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen Studie teilzunehmen.

Der Titel der Studie ist:

„Erektile Dysfunktion bei schwerer obstruktiver Schlaf-Apnoe : Einfluss der CPAP-Therapie“

Die Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Die Studie wird in Deutschland in verschiedenen Schlaflaboren des sogen. German Sleep Apnea Network (GERSAN) durchgeführt.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Arzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Bei der Krankheit an der Sie leiden, nämlich der sogen. obstruktiven Schlaf-Apnoe, kommt es zu Durchblutungsstörungen, die sich wahrscheinlich auch nachteilig auf die Durchblutung der Gefäße des Penis auswirken können. Folge kann eine verminderte Fähigkeit zur Erektion (Gliedsteife) bei sexueller Erregung bzw. Aktivität sein. Wir möchten diese Zusammenhänge näher untersuchen und insbesondere klären, ob eine zu

Hause über mehrere Monate angewendete nächtliche Maskenbeatmung (= CPAP-Therapie) eine Verbesserung dieser erektilen Dysfunktion bewirkt.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Wir bitten Sie deshalb, während Ihres Aufenthaltes im Schlaflabor 4 Fragebögen auszufüllen:

- einen Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Score, ESS)
- einen Fragebogen zur erektilen Dysfunktion (IIEF-5)
- einen Fragebogen zur Lebensqualität (WHO 5 questionnaire)
- einen Fragebogen zu Depressionen (MDI)

Es ist vorgesehen, dass die Fragebögen nach häuslicher Anwendung der CPAP-Therapie nach 6-12 Monaten noch einmal von Ihnen ausgefüllt werden.

Sollten Sie die von uns vorgeschlagene CPAP-Therapie zu Hause nicht weiter nutzen wollen, würden wir Sie zu Vergleichszwecken ebenfalls bitten, die genannten Fragebögen 6-12 Monate nach Ihrem Aufenthalt im Schlaflabor noch einmal auszufüllen.

Weiterhin werden bei Ihnen Daten erhoben, die ohnehin bei Ihrer Untersuchung im Schlaf-labor erfasst werden (d.h. Daten aus Ihrer Krankheitsvorgeschichte und der nächtlichen Messung im Schlaflabor = Polysomnographie).

Bei einem kleinen Teil der teilnehmenden Patienten soll zusätzlich eine Blutentnahme aus einer Armvene abgenommen werden (ca. 30 ml), um Blutzucker- und Blutfettwerte sowie im Gefäßsystem produzierte Substanzen zu messen. Sie werden deswegen evtl. von Ihrem Prüfarzt angesprochen werden, können aber trotzdem an der Studie teilnehmen, falls Sie eine Blutentnahme ablehnen (Sie füllen in diesem Fall nur die Fragebögen aus und es wird die Ultraschalluntersuchung der Halsschlagader durchgeführt).

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Falls bei Ihnen eine erektile Dysfunktion aufgrund der Ergebnisse des Fragebogens festgestellt wird, können wir Sie auf Ihren Wunsch an einen hierauf spezialisierten Arzt weiter überweisen (sogen. Urologe oder Androloge).

Weiterhin würden Sie zukünftigen Patienten eine wertvolle Hilfestellung geben, falls durch Ihre Teilnahme an der Studie gefunden werden sollte, dass die CPAP-Therapie die erektile Dysfunktion wirklich verbessert.

4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Nur falls im Rahmen der Studie eine Blutentnahme erfolgt, sind hiermit geringfügige Risiken verbunden (Schmerzen an der Einstichstelle, vorübergehende Blutung, sehr selten lokale Entzündungsreaktion, Nervenverletzung). Diese Nebenwirkungen bilden sich in der Regel rasch und vollständig wieder zurück. Die Ultraschalluntersuchung der Halsschlagader und auch die Messung im Schlaflabor sind mit keinen Risiken verbunden.

5. Wer kann an der Studie teilnehmen und wer nicht?

Teilnehmen können Männer im Alter von 18-80 Jahren, die in einer stabilen Beziehung mit Gelegenheit zum Sex leben und an einer schweren, bisher unbehandelten obstruktiven Schlaf-Apnoe leiden (mehr als 30 Atempausen pro Stunde Schlaf). Nicht teilnehmen können Sie, wenn bei Ihnen bereits eine erektile Dysfunktion beim Facharzt diagnostiziert und therapiert wurde oder wenn bei Ihnen in den letzten 4 Wochen vor Studienbeginn Medikamente neu angesetzt wurden, die die Gefäßreaktion bzw. Durchblutung bekanntermaßen beeinflussen (z.B. Nitrate, Statine, PDE-5-Hemmer).

6. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der Studie ?

Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Es entstehen keine Kosten durch die Studienteilnahme.

Eine Aufwandsentschädigung ist nicht vorgesehen.

7. Bin ich während der Teilnahme an der Studie versichert ?

Ein Versicherungsschutz besteht nicht, da es sich nur um das Ausfüllen von Fragebögen (bzw. in Einzelfällen eine risikoarme Blutentnahme) handelt.

8. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert.

Die für die Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstaben-code, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

9. Was geschieht mit meinen Blutproben, falls solche abgenommen wurden?

Die Blutproben werden ausschließlich für die Studie verwendet. Da die Bestimmung einzelner Messwerte erst zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen wird, wird ein Teil des Blutes eingefroren und bis zur endgültigen Messung in einem Kühlschrank gelagert.

10. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Sie haben stets die Gelegenheit, sich bei weiteren Fragen an Ihren betreuenden Arzt im Schlaflabor zu wenden.

Einwilligungserklärung

„Erektile Dysfunktion bei schwerer obstruktiver Schlaf-Apnoe :
Einfluss der CPAP-Therapie“

.....

Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....

Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der oben genannten Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Medizinischen Klinik II, UKGM, Standort Gießen aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung pseudonymisiert (verschlüsselt) werden.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der Studie beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen (vertraglich vereinbarte Fristen müssen hier genannt werden).

6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....

Name

über meine Teilnahme an der klinischen Studie informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

Ich erkläre mich bereit, an der oben genannten Studie freiwillig teilzunehmen.

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfbüro.

.....

Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....

Datum Unterschrift des Patienten

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....
Name des Prüfarztes/der Prüfärztin in Druckbuchstaben

.....
Datum Unterschrift des aufklärenden Prüfarztes/der Prüfärztin

CPAP therapy improves erectile function in patients with severe obstructive sleep apnea

Richard Schulz^{1,2}, Fabian Bischoff³, Wolfgang Galetke⁴, Henning Gall², Jörg Heitmann², Andrea Hetzenecker³, Markus Laudenburg⁴, Till Jonas Magnus², Georg Nilius⁵, Christina Priegnitz⁶, Winfried Randerath⁶, Maik Schröder⁵, Marcel Tremel⁶ and Michael Arzt³

for the German Sleep Apnea Research Network (GERSAN)

¹ Deutsche Klinik für Diagnostik (DKD) Helios-Klinik, Wiesbaden, Germany

² Department of Internal Medicine, Justus Liebig-University Giessen, Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Giessen, Germany

³ University Hospital of Regensburg, Dept. of Sleep Medicine, Regensburg, Germany

⁴ Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln, Germany

⁵ Helios-Klinik Hagen-Ambrock, Hagen, Germany

⁶ University of Witten-Herdecke, Krankenhaus Bethanien, Solingen, Germany

11.5 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

11.6 Danksagung

Dieser kleine aber bedeutende Abschnitt ist jenen gewidmet, die mich auf dem Weg zu dieser Arbeit begleitet haben.

An erster Stelle gilt der Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Richard Schulz, der mir immer unterstützend bei allen Belangen bezüglich dieser Arbeit zur Seite stand. Und der mir gegenüber, unabhängig von Ort und Zeit, immer seine Unterstützung und Zuversicht bezüglich der Fertigstellung dieser Arbeit geäußert hat. Das habe ich nie als selbstverständlich angesehen.

Mindestens genauso wichtig sind Unterstützung und Rückhalt meiner Familie während der ganzen Zeit für mich gewesen. Sowohl meinen Eltern, als auch meinen Geschwistern gebührt an dieser Stelle meine tiefste Dankbarkeit. Auch das gewisse Quäntchen subtilen Druckes bezüglich einer baldigen Fertigstellung hat letzten Endes doch sein Ziel nicht verfehlt, und ist auch manchmal nötig.

Auch möchte ich Simone danken, die mich immer wieder motiviert hat, und auch in anstrengenden Phasen für Ausgleich und Motivation gesorgt hat, und mit mir im selben Boot gesessen hat.

Meinen guten Freunden Mirko und Jan gilt ebenfalls ein Teil dieses Dankes, aufgrund lebhafter Diskussionen bezüglich Aufbau und Struktur der Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch noch bei Herrn PD Dr. med. Dr. Henning Gall für die Hilfe bei der statistischen Auswertung, und meinen ehemaligen Kollegen vom Schlaflabor der Uniklinik Gießen.